



Bibliographic data: JP 2005515201 (T)

USE OF FPT INHIBITORS AND AT LEAST TWO ANTINEOPLASTIC AGENTS IN THE TREATMENT OF CANCER

Publication date: 2005-05-26

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- International:

A61K31/282; A61K31/337; A61K31/445; A61K31/454; A61K31/473; A61K31/4745; A61K31/496; A61K31/525; A61K31/5377; A61K31/704; A61K31/7068; A61K31/7076; A61K33/24; A61K38/21; A61K39/395; A61K45/00; A61K45/06; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00; C07D233/64; C07D401/04; C07D401/10; C07D401/14; C07D409/14; C07D413/14; (IPC1-7): A61K31/282; A61K31/337; A61K31/445; A61K31/454; A61K31/496; A61K31/5377; A61K31/704; A61K31/7068; A61K31/7076; A61K33/24; A61K38/21; A61K39/395; A61K45/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P43/00; C07D233/64; C07D401/04; C07D401/10; C07D401/14; C07D409/14; C07D413/14; C07M7/00

- European:

A61K45/08; A61K31/454; A61K31/473; A61K31/4745; A61K31/496; A61K31/525; A61K31/704; A61K31/7076; A61K39/395

Application number: JP20030548841T 20021203

Priority number(s): US20010336961P 20011203; WO2002US38716 20021203

Also published as:

- WO 03047586 (A1)
- MX PA04005425 (A)
- EP 1453513 (A1)
- CN 1849122 (A)
- CA 2468995 (A1)
- more

Abstract not available for JP 2005515201 (T) Abstract of corresponding document: WO 03047586 (A1)

Disclosed is a use of an FPT inhibitor for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer (e.g., non small cell lung cancer, squamous cell cancer of the head and neck, CML, AML, non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma), said treatment comprising the administration of said medicament and therapeutically effective amounts of one or more antineoplastic agents.

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-515201

(P2005-515201A)

(43) 公表日 平成17年5月26日(2005.5.26)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A61K 31/445	A61K 31/445	4C063
A61K 31/282	A61K 31/282	4C084
A61K 31/337	A61K 31/337	4C085
A61K 31/454	A61K 31/454	4C086
A61K 31/496	A61K 31/496	4C206
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 334 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-548841 (P2003-548841)
 (86) (22) 出願日 平成14年12月3日 (2002. 12. 3)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年7月29日 (2004. 7. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2002/038716
 (87) 国際公開番号 WO2003/047586
 (87) 国際公開日 平成15年6月12日 (2003. 6. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/336, 961
 (32) 優先日 平成13年12月3日 (2001. 12. 3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 586129215
 シェーリング コーポレーション
 Schering Corporation
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 033-0530, ケニルワース, ギャロ
 ッピング ヒル ロード 2000
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌の処置における F P T インヒビターおよび少なくとも2つの抗腫瘍性剤の使用

(57) 【要約】

癌 (例えば、非小細胞肺癌、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌、CML、AML、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫) の処置のための医薬の製造のための F P T インヒビターの使用が、開示されている。この処置は、この医薬および治療有効量の1種以上の抗腫瘍性剤の投与を包含する。本発明はまた、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の F P T インヒビターおよび以下からなる群から選択される抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する：(1) 抗体である E G F インヒビター、(2) 低分子である E G F インヒビター、(3) 抗体である V E G F インヒビター、および(4) 低分子である V E G F インヒビター。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌を処置するための医薬の製造のための式 1、0 の F P T インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の該医薬および以下、：

- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F インヒビター；
- (4) 低分子である E G F インヒビター；
- (5) 抗体である V E G F インヒビター；
- (6) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調

10

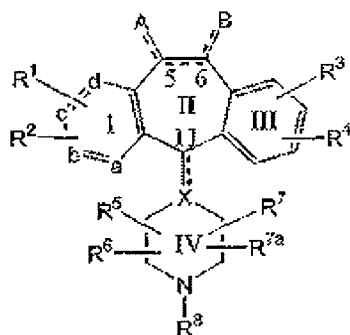
節因子；

- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ビンカアルカロイド類；
- (12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体；
- (13) $\alpha V \beta 3$ インテグリンの低分子インヒビター；
- (14) 葉状アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；
- (18) サリドマイド（または関連イミド）；および
- (19) グリベック；

20

からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤の投与を包含し
ここで、該式 1、0 の F P T インヒビターは、以下

【化 1】



(1.0)

30

の式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは誘導体であって、ここで：

40

a、b、c および d のうちの 1 つは、N または N⁺ O⁻ を表し、そして残りの a 基、b 基、c 基および d 基は、炭素を表し、ここで各炭素は、該炭素に結合される R¹ 基または R² 基を有するか；あるいは

a、b、c および d の各々は炭素であり、ここで各炭素は、該炭素に結合される R¹ 基または R² 基を有し；

破線 (---) は、任意の結合を表し；

該任意の結合が存在しない場合、X は、N または C H を表し、そして該任意の結合が存在する場合、X は C を表し；

該任意の結合が炭素原子 5 と炭素原子 6 との間に存在する場合、炭素原子 5 に結合されるただ 1 つの A 置換基が存在し、かつ炭素原子 6 に結合されるただ 1 つの B 置換基が存在

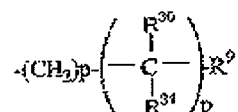
50

し、そしてAまたはBはH以外であり；

該任意の結合が炭素原子5と炭素原子6との間に存在しない場合、炭素原子5に結合される2つのA置換基および炭素原子6に結合される2つのB置換基が存在し、ここで、A置換基およびB置換基の各々は、独立して以下；

- (1) $-H$ ；
- (2) $-R^9$ ；
- (3) $-R^9-C(O)-R^9$ ；
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$ ；
- (5) $-(CH_2)_p R^{2'6}$ ；
- (6) $-C(O)N(R^9)_2$ 、ここで各 R^9 は同じかまたは異なる； 19
- (7) $-C(O)NHR^9$ ；
- (8) $-C(O)NH-CH_2-C(O)-NH_2$ ；
- (9) $-C(O)NHR^{2'6}$ ；
- (10) $-(CH_2)_p C(R^9)-O-R^{9a}$ ；
- (11) $-(CH_2)_p (R^9)_2$ 、ここで各 R^9 は、同じかまたは異なる；
- (12) $-(CH_2)_p C(O)R^9$ ；
- (13) $-(CH_2)_p C(O)R^{2'7a}$ ；
- (14) $-(CH_2)_p C(O)N(R^9)_2$ 、ここで各 R^9 は、同じかまたは異なる；
- (15) $-(CH_2)_p C(O)NH(R^9)$ ；
- (16) $-(CH_2)_p C(O)N(R^{2'6})_2$ 、ここで各 $R^{2'6}$ は、同じかまたは異なる； 20
- (17) $-(CH_2)_p N(R^9)-R^{9a}$ ；
- (18) $-(CH_2)_p N(R^{2'6})_2$ 、ここで $R^{2'6}$ は、同じかまたは異なる；
- (19) $-(CH_2)_p NHC(O)R^{5'0}$ ；
- (20) $-(CH_2)_p NHC(O)_2 R^{5'0}$ ；
- (21) $-(CH_2)_p N(C(O)R^{2'7a})_2$ 、ここで各 $R^{2'7a}$ は、同じかまたは異なる；
- (22) $-(CH_2)_p NR^{5'1}C(O)R^{2'7}$ であるか、または $R^{5'1}$ および $R^{2'7}$ は、それらが結合する原子と一緒に五員環または六員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、 $R^{5'1}$ および $R^{2'7}$ が、環を形成する場合、 $R^{5'1}$ はHでない； 30
- (23) $-(CH_2)_p NR^{5'1}C(O)NR^{2'7}$ 、または $R^{5'1}$ および $R^{2'7}$ は、それらが結合する原子と一緒に五員環または六員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、 $R^{5'1}$ および $R^{2'7}$ が、環を形成する場合、 $R^{5'1}$ はHでない；
- (24) $-(CH_2)_p NR^{5'1}C(O)N(R^{2'7a})_2$ 、ここで各 $R^{2'7a}$ は、同じかまたは異なる；
- (25) $-(CH_2)_p NHSO_2 N(R^{5'1})_2$ 、ここで各 $R^{5'1}$ は、同じかまたは異なる；
- (26) $-(CH_2)_p NHCO_2 R^{5'0}$ ；
- (27) $-(CH_2)_p NC(O)NHR^{5'1}$ ；
- (28) $-(CH_2)_p CO_2 R^{5'1}$ ； 40
- (29) $-NHR^9$ ；
- (30)

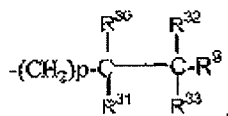
【化2】



ここで、 $R^{3'0}$ および $R^{3'1}$ は、同じかまたは異なる；

(31)

【化3】



ここで R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、同じかまたは異なる；

(32) -アルケニル- $CO_2 R^{50}$ ；

(33) -アルケニル- $C(O) R^{50}$ ；

(34) -アルケニル- $CO_2 R^{51}$ ；

(35) -アルケニル- $C(O)-R^{51}$ ；

(36) $(CH_2)_p$ -アルケニル- $CO_2 R^{51}$ ；

(37) $-(CH_2)_p C=NOR^{51}$ および

(38) $-(CH_2)_p$ -フタリイミド；

からなる群から選択され、

p は、0、1、2、3または4であり；

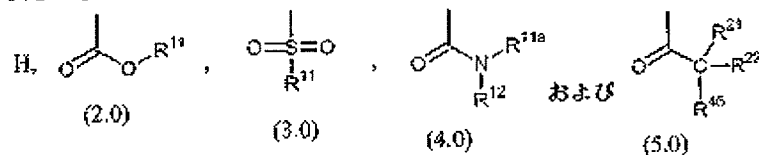
R^1 および R^2 の各々は、独立して以下か：H、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-OR^{10}$ 、 OR^{10} 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_t R^{15}$ （ここで t は0、1または2）、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O) R^{15}$ 、 $CO_2 R^{10}$ 、 $-OCO_2 R^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{10} COOR^{15}$ 、 $-SR^{15} C(O) OR^{15}$ 、 $-SR^{15} N(R^{13})_2$ ら選択されるが、但し、 $-SR^{15} N(R^{13})_2$ 中の R^{15} は $-CH_2$ でなく、ここで各 R^{13} は、独立して以下：Hまたは $-C(O) OR^{15}$ 、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、テトラゾール-5-イルチオ、もしくは置換テトラゾール-5-イルチオ、アルキニル、アルケニルまたはアルキルから選択され、該アルキル基またはアルケニル基は、必要に応じてハロゲン、 $-OR^{10}$ または $-CO_2 R^{10}$ で置換され；

R^3 および R^4 は、同じかまたは異なり、そしてそれぞれ独立してHまたは R^1 および R^2 の任意の置換基を表し；

R^5 、 R^6 、 R^7 および R^{7*} は、それぞれ独立して、H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{10}$ 、アルキルもしくはアリールを表し、該アルキルもしくはアリールは、必要に応じて以下： $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-S(O)_t R^{15}$ 、 $-NR^{10} COOR^{15}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O) R^{10}$ 、 $-OCOR^{10}$ 、 $-OCO_2 R^{15}$ 、 $-CO_2 R^{10}$ 、 $OPO_3 R^{10}$ で置換されるか、または R^5 は、 R^6 と組み合わせ、 $=O$ または $=S$ を表し；

R^8 は、以下：

【化4】



からなる群から選択され、

R^9 は、以下：

(1) ヘテロアリール；

(2) 置換ヘテロアリール；

(3) アリールアルコキシ；

(4) 置換アリールアルコキシ；

(5) ヘテロシクロアルキル；

(6) 置換ヘテロシクロアルキル；

(7) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

19

20

30

40

50

- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (11) ヘテロアリールアルケニル；
- (12) 置換ヘテロアリールアルケニル；
- (13) ヘテロアリールアルキニル；
- (14) 置換ヘテロアリールアルキニル；
- (15) アリールアルキル；
- (16) 置換アリールアルキル；
- (17) アルケニル；および
- (18) 置換アルケニル；

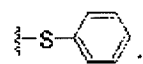
10

からなる群から選択され、
ここで該置換 R^9 基は、以下；

- (1) $-OH$ ；
- (2) $-CO_2R^{1'4}$ ；
- (3) $-CH_2OR^{1'4}$ ；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) アミノ；
- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) シクロアルキル；
- (10) アリールアルキル；
- (11) ヘテロアリール；
- (12) ヘテロアリールアルキル；および
- (13)

20

【化5】



からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；

30

ここで $R^{1'4}$ は、独立して以下から：H、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルなる群から選択され；

$R^{6'8}$ は、以下：アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

$R^{1'9}$ は、以下：H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

$R^{1'1}$ は、以下；

- (1) アルキル；
- (2) 置換アルキル；
- (3) アリール；
- (4) 置換アリール；
- (5) シクロアルキル；
- (6) 置換シクロアルキル；
- (7) ヘテロアリール；
- (8) 置換ヘテロアリール；
- (9) ヘテロシクロアルキル；および
- (10) 置換ヘテロシクロアルキル

40

からなる群から選択され；

ここで該置換 $R^{1'1}$ 基は、以下；

- (1) $-OH$ ；
- (2) ハロゲン；および

50

(3) アルキル
 からなる群から選択される 1 つ、2 つまたは 3 つの置換基を有し；

$R^{1,1'}$ は、以下：

- (1) H；
- (2) OH；
- (3) アルキル；
- (4) 置換アルキル；
- (5) アリール；
- (6) 置換アリール；
- (7) シクロアルキル；
- (8) 置換シクロアルキル；
- (9) ヘテロアリール；
- (10) 置換ヘテロアリール；
- (11) ヘテロシクロアルキル；および
- (12) 置換ヘテロシクロアルキル

19

からなる群から選択され；

ここで該置換 $R^{1,1'}$ 基は、：

- (1) -OH；
- (2) -CN；
- (3) -CF₃；
- (4) ハロゲン；
- (5) アルキル；
- (6) シクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) アリールアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) アルケニル；および
- (11) ヘテロアルケニル

20

以下からなる群から選択される 1 つ以上の置換基を有し；

$R^{1,2}$ は、以下：H および アルキル からなる群から選択され；

30

$R^{1,6}$ は、以下：アルキル および アリール からなる群から選択され；

$R^{2,1}$ 、 $R^{2,2}$ および $R^{4,6}$ は、独立して以下：

- (1) -H；
- (2) アルキル；
- (3) アリール；
- (4) 置換アリールであって、必要に応じて以下からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される：アルキル、ハロゲン、CF₃ および OH；

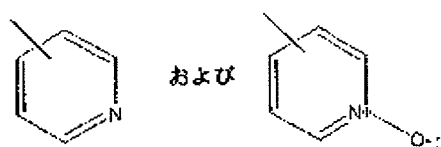
(5) シクロアルキル；

- (6) 置換シクロアルキルであって、必要に応じて以下からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される：アルキル、ハロゲン、CF₃ および OH；

40

(7) 以下の式：

【化 6】

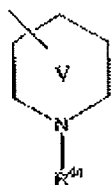


のヘテロアリール；ならびに

50

(8) 以下の式：

【化7】



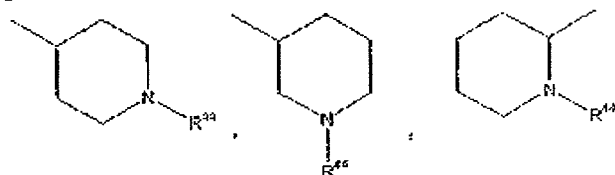
のヘテロシクロアルキルであって、

ここで R^{44} は、以下：

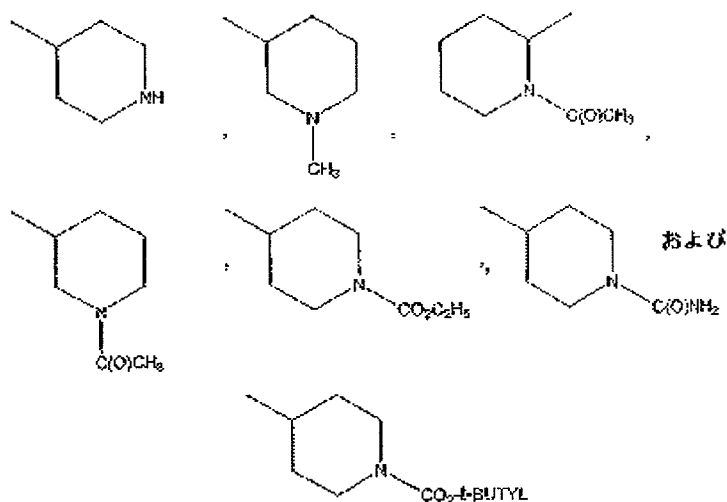
- (1) $-H$ ；
- (2) アルキル；
- (3) アルキルカルボニル；
- (4) アルキルオキシカルボニル；
- (5) ハロアルキルおよび
- (6) $-C(O)NH(R^{51})$ ；

R^{21} 、 R^{22} または R^{46} が、上記の式のヘテロシクロアルキルである場合、環Vは、以下：

【化8-1】



【化8-2】



からなる群から選択される、 $-C(O)NH(R^{15})$ 、
からなる群から選択される、ヘテロシクロアルキル
からなる群から選択され、

R^{26} は、以下：

- (1) $-H$ ；
- (2) アルキル；
- (3) アルコキシル；
- (4) $-CH_2-CN$ ；
- (5) R^9 ；

- (6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;
 (7) $-\text{C}(\text{O})$ アルキル; および
 (8) CH_2CO_2 アルキル
 からなる群から選択され;

$\text{R}^{2'}$ は、以下:

- (1) $-\text{H}$;
 (2) $-\text{OH}$;
 (3) アルキル; および
 (4) アルコキシ
 からなる群から選択され;

19

$\text{R}^{2''}$ は、以下:

- (1) アルキル; および
 (2) アルコキシからなる群から選択され;
 $\text{R}^{3'}$ ~ $\text{R}^{3''}$ は、独立して以下:

- (1) $-\text{H}$;
 (2) $-\text{OH}$;
 (3) $=\text{O}$;
 (4) アルキル;
 (5) アリール; および
 (6) アリールアルキル

20

からなる群から選択され;

$\text{R}^{5'}$ は、以下:

- (1) アルキル;
 (2) ヘテロアリール;
 (3) 置換ヘテロアリールおよび
 (4) アミノ

からなる群から選択され;

ここで該置換 $\text{R}^{5'}$ 基上の該置換基は、独立して以下: アルキル; ハロゲン; および $-\text{OH}$

からなる群から選択され;

30

$\text{R}^{5''}$ は、以下:

- (1) ヘテロアリール;
 (2) 置換ヘテロアリール; および
 (3) アミノ

からなる群から選択され;

$\text{R}^{5'}$ は、以下: $-\text{H}$ 、およびアルキル、
 からなる群から選択される、
 使用。

【請求項2】

2種の抗腫瘍性剤が使用される、請求項1に記載の使用であって、ここで一方の抗腫瘍 40
 性剤がタキサンであり、そして他方の抗腫瘍性剤が白金配位化合物である、使用。

【請求項3】

前記タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルから選択され、そして前記白金配 50
 位化合物が、カルボプラチンまたはシスプラチンから選択される、請求項2に記載の使用。

【請求項4】

前記タキサンがパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物がカルボプラチンで 50
 ある、請求項2に記載の使用。

【請求項5】

前記タキサンがパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物がシスプラチンであ 50

る、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 6】

前記タキサンがドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物がシスプラチンである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 7】

前記タキサンがドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物がカルボプラチンである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の使用であって、前記タキサンは、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 150 mg/m^2 ～約 300 mg/m^2 の量で投与されるパクリタキセルであり、そして 10
前記白金配位化合物は、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 5 ～約 8 の AUC を提供する量で投与されるカルボプラチンである、使用。

【請求項 9】

請求項 2 に記載の使用であって、前記タキサンは、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるシスプラチンである、使用。

【請求項 10】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 50 mg ～約 200 mg の量で投与される、請求項 2 に記載の使用。 20

【請求項 11】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 75 mg ～約 125 mg の量で投与される、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

前記処置が 1 サイクルあたり 1 ～4 週間なされる、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 13】

非小細胞肺癌を処置する、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 14】

2 種の抗腫瘍性剤を使用する請求項 1 に記載の使用であって、ここで、一方の抗腫瘍性剤がタキサンであり、そして他方の抗腫瘍性剤が、抗体である E G F インヒビターである 30
、使用。

【請求項 15】

前記タキサンがパクリタキセルであり、そして前記 E G F インヒビターがハーセプチンである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

2 種の抗腫瘍性剤を使用する請求項 1 に記載の使用であって、一方の抗腫瘍性剤が抗ヌクレオシド誘導体であり、そして他方の抗腫瘍性剤が白金配位化合物である、使用。

【請求項 17】

前記抗ヌクレオシド誘導体がゲムシタビンであり、そして前記白金配位化合物がシスプラチンである、請求項 16 に記載の使用。 40

【請求項 18】

前記抗ヌクレオシド誘導体がゲムシタビンであり、そして前記白金配位化合物がカルボプラチンである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 19】

非小細胞肺癌を処置する必要がある患者において、非小細胞肺癌を処置する、請求項 1 に記載の使用であって、該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式 1.0 の F P T インヒビター；

(b) カルボプラチン；および

(c) パクリタキセル

を投与することを包含する、

使用。

【請求項 20】

前記FPTインヒビターは1日に2回投与され、前記カルボプラチンは1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、そして前記パクリタキセルは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、前記処置が1サイクルあたり1～4週間なされる、請求項19に記載の使用。

【請求項 21】

前記FPTインヒビターは1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、前記カルボプラチンは1サイクルあたり3週間毎に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与され、そして前記パクリタキセルは、1サイクルあたり3週間毎に1回、約150 10
mg/m²～約300mg/m²の量で投与され、そしてここで該カルボプラチンおよび該パクリタキセルは同じ日に投与される、請求項20に記載の使用。

【請求項 22】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項21に記載の使用。

【請求項 23】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項22に記載の使用。

【請求項 24】

非小細胞肺癌を処置する必要がある患者において非小細胞肺癌を処置する、請求項1に 20
記載の使用であって、該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；

(b) シスプラチン；および

(c) ゲムシタビン

を投与する工程を包含する、
使用。

【請求項 25】

前記FPTインヒビターは1日に2回投与され、前記シスプラチンは1サイクルあたり3週間または4週間毎に1回投与され、そして前記ゲムシタビンは、1サイクルあたり1 30
週間に1回投与され、前記処置が1サイクルあたり1～7週間なされる、請求項24に記載の使用。

【請求項 26】

前記FPTインヒビターは1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、前記シスプラチンは1サイクルあたり3週間または4週間毎に1回、約60mg/m²～約 100mg/m²の量で投与され、そして前記ゲムシタビンは、1サイクルあたり1週間に1回、約750mg/m²～約1250mg/m²の量で投与される、請求項25に記載の使用。

【請求項 27】

前記FPTインヒビターは、1日に2回、約75mg/m²～約125mgの量で投与 40
される、請求項26に記載の使用。

【請求項 28】

前記FPTインヒビターは、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項27に記載の使用。

【請求項 29】

非小細胞肺癌を処置する必要がある患者において非小細胞肺癌を処置する、請求項1に 記載の使用であって、該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；

(b) カルボプラチン；および

(c) ゲムシタビン

を投与する工程を包含する、

使用。

【請求項30】

前記FPTインヒビターは1日に2回投与され、前記カルボプラチンは1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、そして前記ゲムシタビンは、1サイクルあたり1週間に1回投与され、前記処置が1サイクルあたり1～7週間なされる、請求項29に記載の使用。

【請求項31】

前記FPTインヒビターは1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、前記カルボプラチンは1サイクルあたり3週間毎に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与され、そして前記ゲムシタビンは、1サイクルあたり1週間に1回、約750mg/m²～約1250mg/m²の量で投与される、請求項30に記載の使用。

19

【請求項32】

前記FPTインヒビターは、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項31に記載の使用。

【請求項33】

前記FPTインヒビターは、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項32に記載の使用。

【請求項34】

請求項1に記載の使用であって、該使用は、治療有効量の以下：

(a) 式1、0のFPTインヒビター：ならびに

(b) 以下から選択される抗腫瘍性剤：

(1) 抗体であるEGFインヒビター；

(2) 低分子であるEGFインヒビター；

(3) 抗体であるVEGFインヒビター；および

(4) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター

を投与する工程を包含する、

使用。

【請求項35】

前記抗腫瘍性剤が以下：ハーセプチン、セツキシマブ、ターセバ、イレツサ、ペバシツマブ、IMC-1C11、SU5416およびSU6688、からなる群から選択される請求項34に記載の使用。

20

30

【請求項36】

前記FPTインヒビターは1日に2回投与され、前記抗体である抗腫瘍性剤は、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして前記低分子である抗腫瘍性剤は毎日投与され、前記処置が1サイクルあたり1～4週間なされる、請求項35に記載の使用。

【請求項37】

前記FPTインヒビターは1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、そして前記抗体である抗腫瘍性剤は1サイクルあたり1週間に1回、約2mg/m²～約10mg/m²の量で投与され、そして前記低分子である抗腫瘍性剤は、約50mg/m²～約2400mg/m²の量で投与される、請求項36に記載の使用。

【請求項38】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項37に記載の使用。

40

【請求項39】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項38に記載の使用。

【請求項40】

請求項2に記載の使用であって、前記タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回、約150mg/m²～約300mg/m²の量で投与されるバクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり1週間に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与されるカルボプラチンである、使用。

50

【請求項 4 1】

請求項 2 に記載の使用であって、前記タキサンは、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 50 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の量で投与されるシスプラチンである、使用。

【請求項 4 2】

前記式 1. 0 の F P T インヒビターが、実施例 1 ～ 5 0 5 のいずれか 1 つから選択される、請求項 1 に記載の使用。

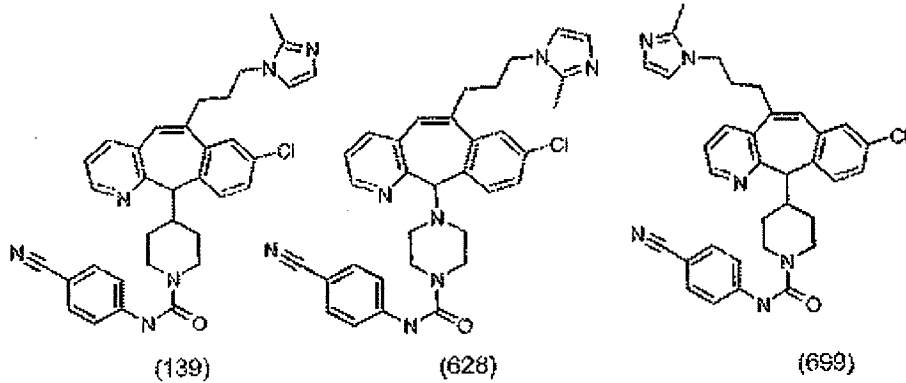
【請求項 4 3】

前記式 1. 0 の F P T インヒビターが、実施例 1 ～ 5 0 5 のいずれか 1 つから選択され 10
る、請求項 3 4 に記載の使用。

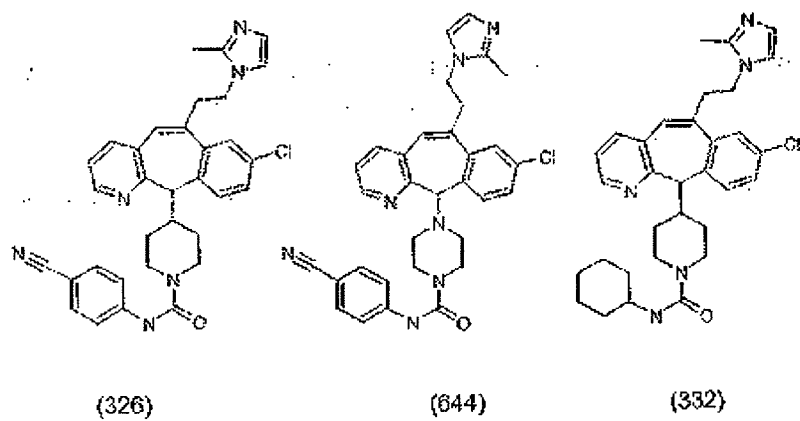
【請求項 4 4】

前記式 1. 0 の F P T インヒビターが、以下からなる群から選択される、請求項 1 に記載の使用：

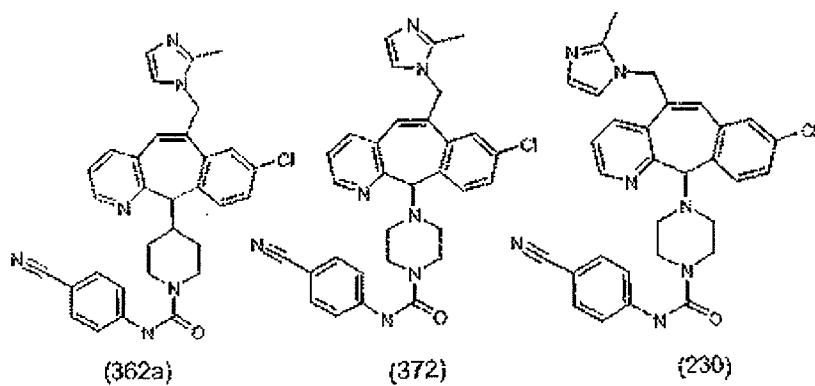
【化9-1】



10

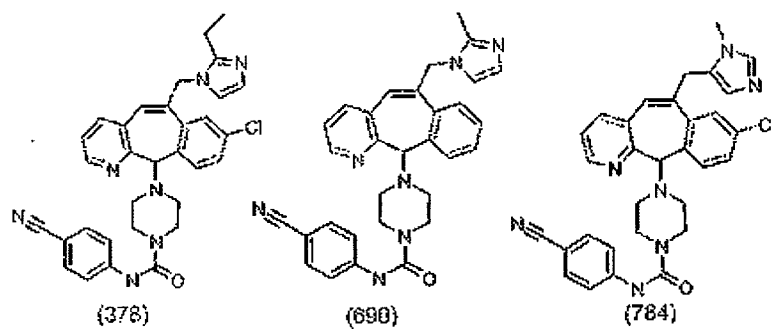


20

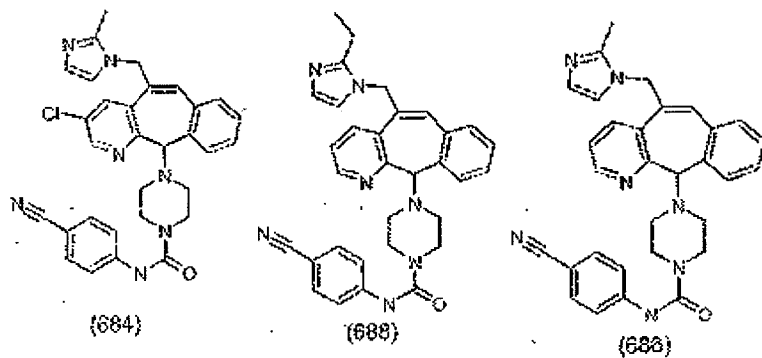


30

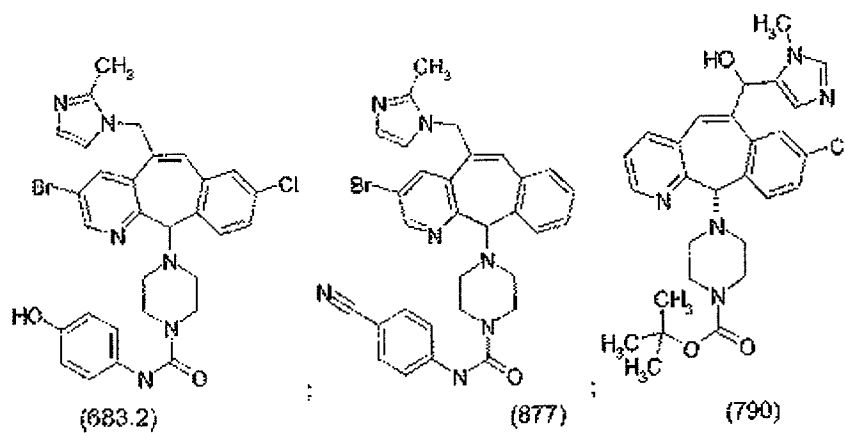
【化 9 - 2】



10

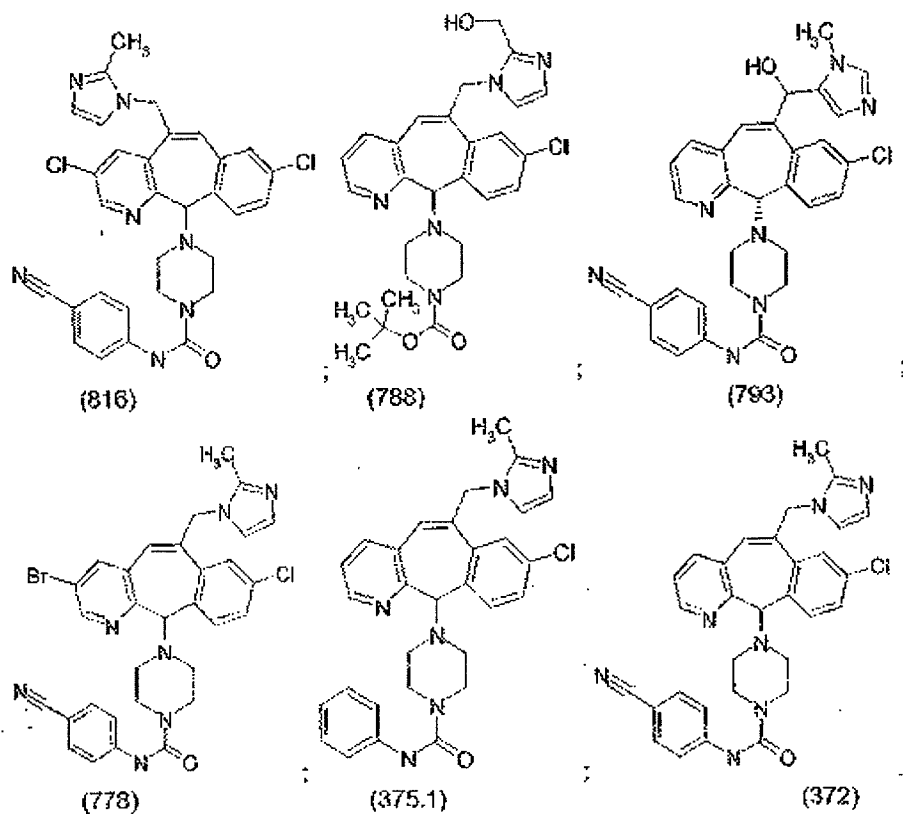


20



30

【化9-3】



10

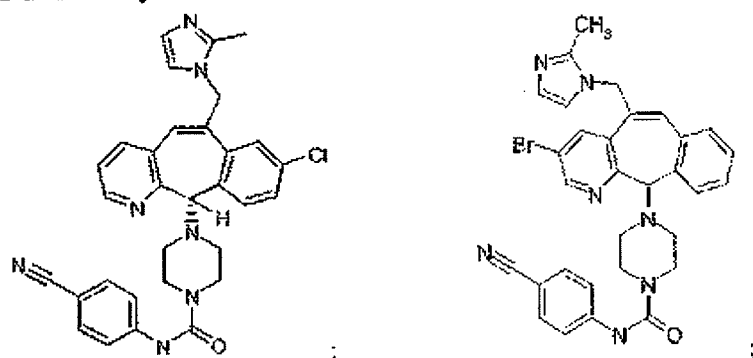
20

【請求項45】

前記式1、0のFPTインヒビターが、以下からなる群から選択される、請求項1に記載の使用：

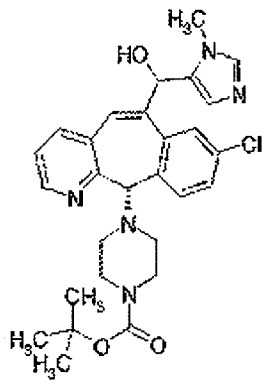
30

【化10-1】

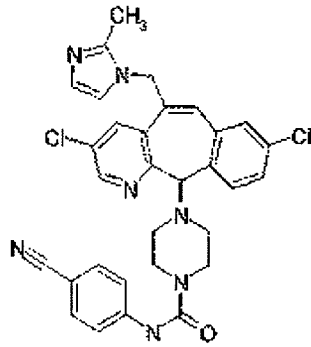


40

【化10-2】

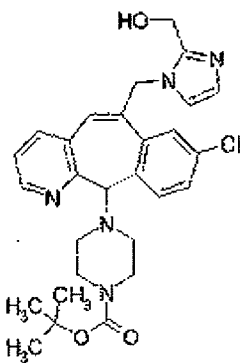


;

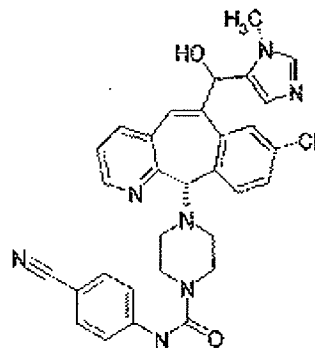


;

19

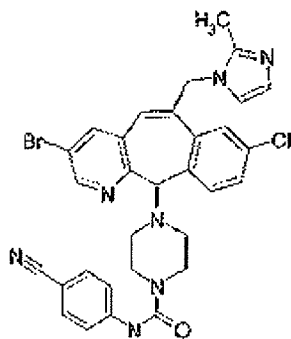


;



;および

20



30

。

【請求項46】

40

前記処置される癌がCMLであり、そして前記抗腫瘍性剤がグリベックおよびインターフェロンである、請求項1に記載の使用。

【請求項47】

前記処置される癌が、CMLであり、そして前記抗腫瘍性剤がグリベックおよびペグ化インターフェロンである、請求項1に記載の使用。

【請求項48】

請求項1に記載の使用であって、前記処置される癌がAMLであり、そして該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式1、0のFPTインヒビター：および

(b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体

50

を投与する工程を包含する、
使用。

【請求項 4 9】

前記抗ヌクレオシド誘導体がシタラビンである、請求項 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 0】

治療有効量のアントラサイクリンの投与をさらに含む、請求項 4 8 に記載の使用。

【請求項 5 1】

治療有効量のアントラサイクリンの投与をさらに含む、請求項 4 9 に記載の使用。

【請求項 5 2】

請求項 1 に記載の使用であって、前記処置される癌が非ホジキンリンパ腫であり、そして該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；および

(b) リツキシマブ

を投与する工程を包含する、
使用。

【請求項 5 3】

治療有効量の抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体の投与をさらに含む、請求項 5 2 に記載の使用。

【請求項 5 4】

前記抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体がフルダビンである、請求項 5 3 に記載の使用。 20

【請求項 5 5】

請求項 1 に記載の使用であって、前記処置される癌が非ホジキンリンパ腫であり、そして該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；および

(b) ゲナセンス

を投与する工程を包含する、
使用。

【請求項 5 6】

請求項 1 に記載の使用であって、前記処置される癌が多発性骨髄腫であり、そして該処置は、治療有効量の以下： 30

(a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；および

(b) プロテオソームインヒビター

を投与する工程を包含する、
使用。

【請求項 5 7】

請求項 1 に記載の使用であって、前記処置される癌が多発性骨髄腫であり、そして該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；および

(b) サリドマイドまたは関連イミド

を投与する工程を包含する、
使用。 40

【請求項 5 8】

サロドマイドが投与される、請求項 5 7 に記載の使用。

【請求項 5 9】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 5 0 m g ～約 2 0 0 m g の量で投与される、請求項 4 6 に記載の使用。

【請求項 6 0】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 7 5 m g ～約 1 2 5 m g の量で投与される、請求項 5 9 に記載の使用。

【請求項 6 1】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項60に記載の使用。

【請求項62】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される、請求項47に記載の使用。

【請求項63】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項62に記載の使用。

【請求項64】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項63 19
に記載の使用。

【請求項65】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される、請求項49に記載の使用。

【請求項66】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項65に記載の使用。

【請求項67】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項66 20
に記載の使用。

【請求項68】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される、請求項51に記載の使用。

【請求項69】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項68に記載の使用。

【請求項70】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項69 30
に記載の使用。

【請求項71】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される、請求項54に記載の使用。

【請求項72】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項71に記載の使用。

【請求項73】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項72 35
に記載の使用。

【請求項74】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される 40
、請求項55に記載の使用。

【請求項75】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項74に記載の使用。

【請求項76】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項75 45
に記載の使用。

【請求項77】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される、請求項56に記載の使用。 50

【請求項 7 8】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 7 5 m g ～ 約 1 2 5 m g の量で投与される、請求項 7 7 に記載の使用。

【請求項 7 9】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 1 0 0 m g の量で投与される、請求項 7 8 に記載の使用。

【請求項 8 0】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 5 0 m g ～ 約 2 0 0 m g の量で投与される、請求項 5 8 に記載の使用。

【請求項 8 1】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 7 5 m g ～ 約 1 2 5 m g の量で投与される、請求項 8 0 に記載の使用。

【請求項 8 2】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 1 0 0 m g の量で投与される、請求項 8 1 に記載の使用。

【請求項 8 3】

請求項 1 に記載の使用であって、前記処置される癌が頭部および頸部の扁平上皮細胞癌であり、そして該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；ならびに

(b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；

(1) タキサン；

(2) 白金配位化合物；および

(3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体

を投与する工程を包含する、使用。

【請求項 8 4】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 5 0 m g ～ 約 2 0 0 m g の量で投与される、請求項 8 3 に記載の使用。

【請求項 8 5】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 7 5 m g ～ 約 1 2 5 m g の量で投与される、請求項 8 4 に記載の使用。

【請求項 8 6】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 1 0 0 m g の量で投与される、請求項 8 5 に記載の使用。

【請求項 8 7】

請求項 1 に記載の使用であって、前記処置される癌が非小細胞肺癌であり、そして該処置は、治療有効量の以下：

(a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；

(b) カルボプラチン；および

(c) ドセタキセル

を投与する工程を包含する、使用。

【請求項 8 8】

請求項 8 7 に記載の使用であって、ここで：

(1) 前記 F P T インヒビターは、1日に2回、約 5 0 m g ～ 約 2 0 0 m g の量で投与され；

(2) 前記ドセタキセルは、3週間毎に1回、約 5 0 m g / m² ～ 約 1 0 0 m g / m² の量で投与され；そして

(3) 前記カルボプラチンは、3週間毎に1回、約 5 ～ 約 8 の A U C を提供する量で投与される、

10

20

30

40

50

使用。

【請求項 89】

請求項 88 に記載の使用であって、前記ドセタキセルは、3 週間に 1 回、約 75 mg / m² の量で投与され、そして前記カルボプラチンは、3 週間に 1 回、約 6 の AUC を提供する量で投与される、使用。

【請求項 90】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 75 mg ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 89 に記載の使用。

【請求項 91】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 100 mg の量で投与される、請求項 89 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(背景)

WO98/54966 (1998 年 12 月 10 日公開) は、抗腫瘍性剤である化合物およびプレニルタンパク質トランスフェラーゼのインヒビター (例えば、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター) である化合物からなる群より選択される、少なくとも 2 つの治療剤を投与することにより癌を処置する方法を開示する。

【背景技術】

20

【0002】

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ (F P T) インヒビターは、当該分野で公知である (例えば、米国特許第 5,874,442 号 (1999 年 2 月 23 日発行) を参照のこと)。抗腫瘍性剤および/または放射線治療と共に F P T インヒビターを投与することにより、増殖性疾患 (例えば、癌) を処置する方法もまた公知である (例えば、米国特許第 6,096,757 号 (2000 年 8 月 1 日発行) を参照のこと)。

【0003】

Shih ら、「The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo」(Cancer Chemother. Pharmacol. (2000) 46:387-393) は、特定の癌細胞株に対する、SCH66336 とパクリタキセルとの併用の研究、および SCH66336 とドセタキセルとの併用の研究を開示する。

30

【0004】

WO01/45740 (2001 年 6 月 28 日公開) は、癌 (乳癌) の処置方法を開示し、この方法は、選択的エストロゲンレセプターモジュレーター (SERM) および少なくとも 1 種のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター (FTI) を投与する工程を包含する。FTI-277 が、例示される FTI である。

【0005】

40

WEB サイト <http://www.osip.com/press/pr/07-25-01> は、OSI Pharmaceutical のプレスリリースを開示する。このプレスリリースは、非小細胞肺癌の処置のための、カルボプラチン (Paraplatin (登録商標)) およびパクリタキセル (Taxol (登録商標)) と併用する Tarceva (TM) (OSI-774) (上皮成長因子インヒビター) の使用を評価するフェーズ III 臨床試験の開始を発表する。

【0006】

WEB サイト <http://cancertrials.nci.nih.gov/types/lung/irressal2100.html> (2000 年 12 月 14 日に掲示) は、NCI の臨床試験データベースから、進行した (病期 III B および IV) 非小細

50

胞肺癌についての公開臨床試験の以下のリストを開示する：

(1) 病期 I I I B または I V の非小細胞肺癌を有する化学療法未経験の患者における、ゲムシタビン (gemcitabine) およびシスプラチンと併用した Z D 1839 (IRESSA、上皮成長因子インヒビター) のフェーズ I I I 無作為化研究；および

(2) 病期 I I I B および I V の非小細胞肺癌を有する化学療法未経験の患者における、パクリタキセルおよびカルボプラチンと併用した Z D 1839 (IRESSA、上皮成長因子インヒビター) のフェーズ I I I 無作為化研究。

【0007】

W O 01/56552 (2001年8月9日公開) は、進行した乳癌を処置するための薬学的組成物の調製のための F P T インヒビターの使用を開示する。この F P T インヒビターは、進行した乳癌のための1つ以上の他の処置、特に、内分泌治療 (例えば、エストロゲンレセプターアンタゴニスト (例えば、タモキシフェン) または選択的エストロゲンレセプターモジュレーターまたはアロマターゼインヒビターのような抗エストロゲン薬剤) と組み合わせて使用され得る。使用され得る他の抗癌剤としては、特に、白金配位化合物 (例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン)、タキサン類 (例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル)、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、ゲムシタビン)、および H E R 2 抗体 (例えば、トラストツマブ (trastuzumab)) が挙げられる。

【0008】

W O 01/62234 (2001年8月30日公開) は、短縮された1～5日の投薬スケジュールにわたる、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターの不連続な投与により、哺乳動物腫瘍を処置するための処置方法および投薬レジメンを開示する。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターが、1～5日の期間にわたって投与され、次いで少なくとも2週間処置をしないレジメンが開示される。以前の研究において、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターが、一日に2回の投薬スケジュールとして投与された場合に哺乳動物腫瘍の成長を阻害することが示されたことが開示される。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターの、1～5日間の1日1回用量での投与が、1～少なくとも21日間持続する、腫瘍増殖の顕著な抑制を生じたことがさらに開示される。F T I が、以下のような1種以上の他の抗癌剤と組み合わせて使用され得ることも開示される：白金配位化合物 (例えば、シスプラチンまたはカルボプラチン)、タキサン化合物 (例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル)、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、ゲムシタビン)、H E R 2 抗体 (例えば、トラストツマブ)、およびエストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプターモジュレーター (例えば、タモキシフェン)。

【0009】

W O 01/64199 (2001年9月7日公開) は、癌の処置において有用な、特定の F P T インヒビターと、タキサン化合物 (例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル) との併用を開示する。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0010】

当業者は、より有効な癌処置を提供する、化合物の特定の組み合わせを見出すことに興味を持ち続けている。癌患者の生存率の増加を生じる、化合物の特定の組み合わせを使用する癌の処置方法は、当該分野に歓迎される寄与をもたらす。本発明は、このような寄与を提供する。

【0011】

(発明の要旨)

本発明は、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の F P T インヒビターおよび治療有効量の、以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する：(1) タキサン、(2) 白金配位化合物、(3) 抗体である上皮成長因子 (E G F) インヒビター、(4) 低分子

であるEGFインヒビター、(5)抗体である脈管内皮成長因子(VEGF)インヒビター、(6)低分子であるVEGFキナーゼインヒビター、(7)エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(SERM)、(8)抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、(9)エポシロン(epothilone)、(10)トポイソメラーゼインヒビター、(11)ピンカアルカロイド類、(12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体、(13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである低分子、(14)葉酸アンタゴニスト、(15)リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター、(16)アントラサイクリン類、(17)生物製剤、(18)サリドマイド(または関連するイミド)、および(19)グリベック。

【0012】

10

本発明はまた、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビターおよび以下からなる群から選択される抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する：(1)抗体であるEGFインヒビター、(2)低分子であるEGFインヒビター、(3)抗体であるVEGFインヒビター、および(4)低分子であるVEGFインヒビター。放射線治療はまた、上記の併用治療と共に使用され得る。すなわち、FPTインヒビターと抗腫瘍性剤とを共に使用する上記方法はまた、治療有効量の放射線の投与を包含し得る。

【0013】

本発明はまた、白血病の処置を必要とする患者において白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、および慢性骨髄性白血病(CML))を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビター、ならびに：(1)CMLを処置するためのグリベックおよびインターフェロン；(2)CMLを処置するためのグリベックおよびベグ化インターフェロン；(3)AMLを処置するための抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、Ara-C)；または(4)AMLを処置するための、アントラサイクリンと併用して抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、Ara-C)、を投与する工程を包含する。

20

【0014】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビター、ならびに：(1)生物製剤(例えば、リツキサン(Rituxan))；(2)生物製剤(例えば、リツキサン)および抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、フルダラビン(Fludarabine))；または(3)ゲナセンス(Genasense)(BCL-2に対してアンチセンス)、を投与する工程を包含する。

30

【0015】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビター、ならびに：(1)プロテオソームインヒビター(例えば、MilleniumからのPS-341)；または(2)サリドマイド(または関連イミド)、を投与する工程を包含する。

【0016】

(発明の詳細な説明)

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「AUC」は、「濃度曲線下面積(Area Under the Curve)」を意味する。

40

【0017】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「有効量」は、治療有効量を意味する。例えば、この量の化合物(または薬物)、または放射線は、以下を生じる：(a)癌により引き起こされる1つ以上の症状の低減、緩和または消失、(b)腫瘍サイズの減少、(c)腫瘍の排除、および/あるいは(d)腫瘍の長期の疾患安定化(成長の停止)。例えば、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)の処置において、治療有効量は、咳、息切れおよび/または疼痛を緩和するかまたは排除する量である。また、例えば、式1.0のFPTインヒビターの治療有効量は、ファルネシル化の減少をもたらす量である。ファルネシル化の減少は、当該分野で周知の技術を使用して、Prelamin Aお

50

よびHDJ-2 (DNAJ-2) のような薬力学的マーカーの分析により決定され得る。

【0018】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、句「異なる抗腫瘍性剤」において使用される場合の用語「異なる」は、これらの薬剤が、同じ化合物でも同じ構造でもないことを意味する。好ましくは、句「異なる抗腫瘍性剤」において使用される場合の用語「異なる」は、同じクラスの抗腫瘍性剤由来ではないことを意味する。例えば、一方の抗腫瘍性剤がタキサンであり、そして他方の抗腫瘍性剤が白金配位化合物である。

【0019】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、抗腫瘍性剤に関連して用語「化合物」は、抗体である薬剤を含む。

19

【0020】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「連続的に」は、1つが他に続くことを意味する。

【0021】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「同時に」は、同じ時点であることを意味する。

【0022】

本明細書中で記載される場合、そうでないと示されない限り、特定の期間（例えば、週に一回、または3週ごとに1回など）における薬物または化合物の使用は、処置サイクル1回あたりである。

20

【0023】

本発明の方法は、癌の処置のための薬物（化合物）の併用（combination）の使用に関する。すなわち、本発明は、癌の処置のための併用治療に関する。当業者は、薬物が、一般的に、薬学的組成物として個々に投与されると理解する。1種より多くの薬物を含む薬学的組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【0024】

抗腫瘍性剤は、通常、熟練した臨床医に容易に利用可能な投薬形態で投与され、そして一般的に、それらの通常指定された量（例えば、医師用卓上参考書、第55版、2001年に記載される量、またはその薬剤の使用について製造者の文献に記載される量）で投与される。

30

【0025】

例えば、式1.0のFPTインヒビターは、カプセルとして経口投与され得、そして抗腫瘍性剤は、静脈内に、通常IV液剤として、投与され得る。1種より多くの薬物を含む薬学的組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【0026】

本発明は、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；ならびに

(b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗腫瘍性剤：

(1) タキサン；

(2) 白金配位化合物；

(3) 抗体であるEGFインヒビター；

(4) 低分子であるEGFインヒビター；

(5) 抗体であるVEGFインヒビター；

(6) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター；

(7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；

(8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；

(9) エポシロン；

(10) トポイソメラーゼインヒビター；

40

50

- (11) ビンカルカロイド類；
- (12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体；
- (13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの低分子インヒビター；
- (14) 葉状アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；
- (18) サリドマイド（または関連イミド）；および
- (19) グリベック。

【0027】

19

本発明は、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する；

- (a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F インヒビター；
- (4) 低分子である E G F インヒビター；
- (5) 抗体である V E G F インヒビター；
- (6) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調

20

節因子；

- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ビンカルカロイド類；
- (12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体；
- (13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの低分子インヒビター；
- (14) 葉状アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；および
- (18) サリドマイド（または関連イミド）。

30

【0028】

本発明は、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する；

- (a) 式 1. 0 の F P T インヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F インヒビター；
- (4) 低分子である E G F インヒビター；
- (5) 抗体である V E G F インヒビター；
- (6) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調

40

節因子；

- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ビンカルカロイド類；

50

- (12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体；
- (13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの低分子インヒビター；
- (14) 葉状アンタゴニスト；
- (15) リボスクレオチドレダクターゼインヒビター；
- (16) アントラサイクリン；および
- (17) 生物製剤。

【0029】

本発明は、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する；

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGFインヒビター；
- (4) 低分子であるEGFインヒビター；
- (5) 抗体であるVEGFインヒビター；
- (6) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調

節因子；

- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ピンカアルカロイド類；
- (12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体；および
- (13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの低分子インヒビター。

【0030】

本発明はまた、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する；

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体であるEGFインヒビター；
- (4) 低分子であるEGFインヒビター；
- (5) 抗体であるVEGFインヒビター；
- (6) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調

節因子；

- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エポシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ピンカアルカロイド類；
- (12) $\alpha V\beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体；および
- (13) $\alpha V\beta 3$ インテグリンの低分子インヒビター。

【0031】

本発明はまた、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する；

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；

- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (4) トポイソメラーゼインヒビター；および
- (5) ビンカルカロイド類。

【0032】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；
- (b) カルボプラチン；および
- (c) パクリタキセル。

19

【0033】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；
- (b) シスプラチン；および
- (c) ゲムシタビン。

【0034】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ゲムシタビン。

20

【0035】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；
- (b) カルボプラチン；および
- (c) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））。

【0036】

本発明はまた、癌の処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される抗腫瘍性剤；
 - (1) 抗体であるEGFインヒビター；
 - (2) 低分子であるEGFインヒビター；
 - (3) 抗体であるVEGFインヒビター；および
 - (4) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター。

【0037】

本発明はまた、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌の処置を必要とする患者において、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される1種以上の抗腫瘍性剤；
 - (1) タキサン；および
 - (2) 白金配位化合物。

【0038】

本発明はまた、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌の処置を必要とする患者において、頭部および頸部の扁平上皮癌細胞の癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 式1、0のFPTインヒビター；ならびに

50

(b) 以下からなる群から選択される少なくとも2種の異なる抗腫瘍性剤：

(1) タキサン；

(2) 白金配位化合物；および

(3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、5-フルオロウラシル）。

【0039】

本発明はまた、CMLの処置を必要とする患者において、CMLを処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；

(b) グリベック；および

(c) インターフェロン（例えば、イントロン-A）。

10

【0040】

本発明はまた、CMLの処置を必要とする患者において、CMLを処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；

(b) グリベック；および

(c) ペグ化（pegylated）インターフェロン（例えば、Peg-イントロンおよびペガシス（Pegasis））。

【0041】

本発明はまた、AMLの処置を必要とする患者において、AMLを処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

20

(a) 式1.0のFPTインヒビター；および

(b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、シスタラビン（すなわち、Ara-C））。

【0042】

本発明はまた、AMLの処置を必要とする患者において、AMLを処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；

(b) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、シスタラビン（すなわち、Ara-C））；および

(c) アントラサイクリン。

30

【0043】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；および

(b) リツキシマブ（リツキサン）。

【0044】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

40

(a) 式1.0のFPTインヒビター；

(b) リツキシマブ（リツキサン）；および

(c) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、フルダラビン（すなわち、F-aara-A））。

【0045】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1.0のFPTインヒビター；および

(b) ゲナセンズ（BCL-2に対するアンチセンス）。

50

【0046】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1. 0のFPTインヒビター；および

(b) プロテオソームインヒビター（例えば、PS-341 (Millenium)）

。

【0047】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1. 0のFPTインヒビター；および

(b) サリドマイドまたは関連イミド。

【0048】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 式1. 0のFPTインヒビター；および

(b) サリドマイド。

【0049】

本発明はまた、本明細書中に記載される癌、特に上記の癌を処置する方法に関する。ここで、FPTインヒビターの投与に加えて、抗腫瘍性剤放射線治療もまた、この処置サイクルの前、この処置サイクルの間、またはこの処置サイクルの後に投与される。

【0050】

式1. 0のFPTインヒビターおよび抗腫瘍性剤は、治療有効用量で投与され、臨床的に受容可能な結果（例えば、腫瘍の症状の低減または排除）を得る。従って、式1. 0のFPTインヒビターおよび抗腫瘍性剤は、処置プロトコルにおいて、同時にまたは連続的に投与され得る。抗腫瘍性剤の投与は、当該分野ですでに知られている処置プロトコルに従ってなされ得る。

【0051】

式1. 0のFPTインヒビターおよび抗腫瘍性剤は、通常1～7週間続き、代表的には6～12回繰り返される、処置プロトコルにおいて投与される。一般に、この処置プロトコルは、1～4週間続く。1～3週間の処置プロトコルもまた、使用され得る。1～2週間の処置プロトコルもまた、使用され得る。この処置プロトコルまたは処置サイクルの間、FPTインヒビターは、毎日投与されるが、抗腫瘍性剤は、1週間に1回以上投与される。一般に、式1. 0のFPTインヒビターは、毎日（すなわち、1日に1回）、好ましくは、1日に2回投与され得、そして抗腫瘍性剤は、1週間に1回または3週間毎に1回投与される。例えば、タキサン（例えば、パクリタキセル（すなわち、Taxol（登録商標））またはドセタキセル（すなわち、Taxotere（登録商標）））は、1週間に1回または3週間毎に1回投与され得る。

【0052】

しかし、当業者は、その処置プロトコルが、患者の要求に従って変更され得ることを理解する。従って、本発明の方法において使用される化合物（薬物）の組み合わせは、上記プロトコルのバリエーションで投与され得る。例えば、式1. 0のFPTインヒビターは、処置サイクルの間に連続的ではなく不連続的に投与され得る。従って、例えば、その処置サイクルの間に、式1. 0のFPTインヒビターは、1週間毎日投与され得、次いで、1週間中断され得る。この投与が、治療サイクルの間繰り返される。または、FPTインヒビターは、2週間毎日投与され得、1週間中断され得る。この投与が、治療サイクルの間繰り返される。従って、式1. 0のFPTインヒビターは、そのサイクルの間、1週間以上毎日投与され得、そしてそのサイクルの間、1週間以上中断され得る。この投与パターンが、この治療サイクルの間繰り返される。この不連続的処置はまた、全週ではなく日数に基づき得る。例えば、1～6日間毎日投薬され、1～6日間投薬されない。このパターンが、この処置プロトコルの間繰り返される。式1. 0のFPTインヒビターを投薬し

ない日数（または週）は、F P T インヒビターを投薬する日数（または週）と同じである必要はない。通常、不連続的投薬プロトコルが使用される場合、F P T インヒビターを投薬する日数または週数は、式 1. 0 の F P T インヒビターを投薬しない日数または週数と、少なくとも同じであるかまたはそれよりも多い。

【0053】

抗腫瘍性剤は、ボラス注入または連続注入によって与えられ得る。抗腫瘍性剤は、処置サイクルの間、毎日～毎週 1 回、または 2 週間毎に 1 回、または 3 週間毎に 1 回、または 4 週間毎に 1 回、与えられ得る。処置サイクルの間、毎日投与される場合、この毎日の投薬は、処置サイクルの週数にわたり不連続的であり得る。例えば、1 週間（または何日も）投薬され、1 週間（または何日も）投薬されない。このパターンが、処置サイクルの間繰り返される。

【0054】

式 1. 0 の F P T インヒビターは、好ましくは、固体投薬形態、より好ましくは、カプセルとして経口投与され、一方、全体の治療学的に有効な 1 日用量は、1 日あたり、1～4 分割用量、または 1～2 分割用量で投与され得、一般に、その治療学的に有効な用量は、1 日に 1 回または 2 回、好ましくは、1 日に 2 回与えられる。式 1. 0 の F P T インヒビターは、1 日に 1 回、約 50～約 400 mg の量で投与され得、そして 1 日に 1 回、約 50～約 300 mg の量で投与され得る。式 1. 0 の F P T インヒビターは、一般に、1 日に 2 回、約 50～約 350 mg、通常は 1 日に 2 回、50 mg～約 200 mg の量で投与され、好ましくは、1 日に 2 回、約 75 mg～約 125 mg が投与され、そして最も好ましくは、1 日に 2 回、約 100 mg が投与される。

【0055】

患者が、治療サイクルの終了後に応答しているかまたは安定である場合、この治療サイクルは、熟練した臨床医の判断に従って繰り返され得る。この治療サイクルの終了時に、患者は、処置プロトコルにおいて投与された用量と同じ用量にて F P T インヒビターを受け続け得るか、またはその用量が 1 日に 2 回、200 mg 未満であった場合、この用量は、1 日に 2 回、200 mg に上昇され得る。この維持用量は、患者がその用量を進行するまでかまたはもはやその用量に耐性であり得なくなるまで、続けられ得る（この場合、この用量は減少され得、そして患者は、その減少された用量で続けられ得る）。

【0056】

F P T インヒビターとともに使用される抗腫瘍性剤は、処置サイクルの間、それらが通常処方される投薬量で投与される（すなわち、抗腫瘍性剤は、これらの薬物の投与についての実施の標準に従って投与される）。例えば、以下である：（a）タキサンについて、約 30～約 300 mg/m²；（b）シスプラチンについて、約 30～約 100 mg/m²；（c）カルボプラチンについて、約 2～約 8 の AUC；（d）抗体である EGF インヒビターについて、約 2～約 4 mg/m²；（e）低分子である EGF インヒビターについて、約 50～約 500 mg/m²；（f）抗体である VEGF キナーゼインヒビターについて、約 1～約 10 mg/m²；（g）低分子である VEGF インヒビターについて、約 50～約 2400 mg/m²；（h）SERM について、約 1～約 20 mg；（i）抗腫瘍性ヌクレオシドである 5-フルオロウラシル、ゲムシタピン（Gemcitabine）およびカペシタピン（Capecitabine）について、約 500～約 1250 mg/m²；（j）抗腫瘍性ヌクレオシドシタラピン（Ara-C）について、3～4 週間毎に 7～10 日間、100～200 mg/m²/日、ならびに難治性の白血病およびリンパ腫について、高用量（すなわち、3～4 週間毎 4～8 回用量について、12 時間毎に 1 時間、1～3 g/m²）；（k）抗腫瘍性ヌクレオシドフルダラピン（Fludarabine）について、3～4 週間毎に 10～25 mg/m²/日；（l）抗腫瘍性ヌクレオシドデシタピンについて、最大 8 サイクルの間、6 週間毎に 3 日間、30～75 mg/m²；（m）抗腫瘍性ヌクレオシドクロロデオキシアデノシン（CdA、2-CdA）について、3～4 週間毎に 7 日間まで、連続注入として、0.05～0.1 mg/kg/日；（n）エポシロン（epothilone）について、約 1～約 100 mg/m²；（o）ト

ボイソメラーゼインヒビターについて、約1～約350mg/m²；(p)ビンカルカロイド類について、約1～約50mg/m²；(q)葉状アンタゴニストメトトレキサート(MTX)について、経口で20～60mg/m²、3～4週間毎にIVまたはIM(中間用量レジメンは、3～4週間毎に60分間にわたり、80～250mg/m² IVであり、そして高用量レジメンは、250～1000mg/m² IVであり、これは3～4週間毎にロイコボリンとともに与えられる)；(r)葉状アンタゴニストプレメトレキシド(Premetrexed)(Alimta)について、3週間毎に、300～600mg/m²(1日に10分間のIV注入)；(s)リボスクレオチドレダクターゼインヒビターヒドロキシウレア(HU)について、20～50mg/kg/日(血球数を下げる必要がある場合)；(t)白金配位(coordinator)化合物オキサリプラチン(エロキサチン(Eloxatin))について、3～4週間毎に50～100mg/m²(好ましくは、固形腫瘍(例えば、非小細胞肺癌、結腸直腸癌および卵巣癌)のために使用される)；(u)アントラサイクリン(anthracycline)ダウノルビシンについて、3～4週間毎に3～5日間、10～50mg/m²/日 IV；(v)アントラサイクリンドキソルビシン(アドリアマイシン)について、3～4週間毎に1～4日間にわたって、50～100mg/m² IVの連続注入、または毎週、10～40mg/m² IV；(w)アントラサイクリンイダルビシンについて、3～4週間毎の10～20分間にわたる緩やかなIV注入として、1～3日間にわたって毎日、10～30mg/m²；(x)生物学的インターフェロン(イントロン-A、Roferon)について、1週間に3回、5,000,000～20,000,000 IU；(y)生物学的ペグ化(pegylated)インターフェロン(Peg-イントロン、ペガス(Spegasys))について、3～4μg/kg/日(長期皮下)(再発または活性の損失まで)；ならびに(z)生物学的リツキシマブ(Rituximab)(リツキサン(Rituxan))(非ホジキンリンパ腫に対して使用される抗体)について、6ヶ月、4～8週間にわたり毎週、200～400mg/m² IV。

【0057】

グリベック(Gleevec)は、約200～約800mg/日の量で経口的に使用され得る。

【0058】

サリドマイド(および関連イミド)は、約200～約800mg/日の量で経口的に使用され得、そして連続的に投薬され得るかまたは再発もしくは毒性を生じるまで使用され得る。例えば、Mitsiadesら、「Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications」Blood, 99(12):4525-30, 2002年6月15日を参照のこと。

【0059】

例えば、パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、約50～約100mg/m²の量で、1週間に1回投与され得る。約60～約80mg/m²が、好ましい。別の例において、パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、約150～約250mg/m²の量で、3週間毎に1回投与され得る。約175～約225mg/m²が、好ましい。

【0060】

別の例において、ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、約10～約45mg/m²の量で1週間に1回投与され得る。別の例において、ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、約50～約100mg/m²の量で、3週間毎に1回投与され得る。

【0061】

別の例において、シスプラチンは、約20～約40mg/m²の量で、1週間に1回投与され得る。別の例において、シスプラチンは、約60～約100mg/m²の量で、3

週間毎に1回投与され得る。

【0062】

別の例において、カルボプラチンは、約2～約3のAUCを提供する量で、1週間に1回投与され得る。別の例において、カルボプラチンは、約5～約8のAUCを提供する量で、3週間毎に1回投与され得る。

【0063】

従って、(例えば、非小細胞肺癌を処置する) 1つの実施形態において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

19

(2) パクリタキセル (例えば、Taxol (登録商標)) は、1週間に1回、約50～約100mg/m² の量で投与される。約60～約80mg/m² が、好ましい；そして、

(3) カルボプラチンは、1週間に1回、約2～約3のAUCを提供する量で投与される。

【0064】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する) 別の例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

20

(2) パクリタキセル (例えば、Taxol (登録商標)) は、1週間に1回、約50～約100mg/m² の量で投与される。約60～約80mg/m² が、好ましい；そして、

(3) シスプラチンは、1週間に1回、約20～約40mg/m² の量で投与される。

【0065】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する) 別の例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) ドセタキセル (例えば、Taxotere (登録商標)) は、1週間に1回、約10～約45mg/m² の量で投与される；そして、

30

(3) カルボプラチンは、1週間に1回、約2～約3のAUCを提供する量で投与される。

【0066】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する) 別の例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される。

【0067】

(2) ドセタキセル (例えば、Taxotere (登録商標)) は、1週間に1回、約10～約45mg/m² の量で投与される；そして、

40

(3) シスプラチンは、1週間に1回、約20～約40mg/m² の量で投与される。

【0068】

従って、(例えば、非小細胞肺癌を処置する) 1つの例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) パクリタキセル (例えば、Taxol (登録商標)) は、3週間毎に1回、約150～約250mg/m² の量で投与される。約175～約225mg/m² が好ましい；そして、

50

(3) カルボプラチンは、3週間毎に1回、約5～約8（好ましくは、6）のAUCを提供する量で投与される。

【0069】

非小細胞肺癌を処置する好ましい例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、100mgの量で投与される；

(2) パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、3週間毎に1回、175mg/m²の量で投与される；そして、

(3) カルボプラチンは、3週間毎に1回、6のAUCを提供する量で投与される。

【0070】

（例えば、非小細胞肺癌を処置する）別の例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））は、3週間毎に1回、約150～約250mg/m²の量で投与される。約175～約225mg/m²が、好ましい；そして、

(3) シスプラチンは、3週間毎に1回、約60～約100mg/m²の量で投与される。

【0071】

（例えば、非小細胞肺癌を処置する）別の例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、3週間毎に1回、約50～約100mg/m²の量で投与される；そして、

(3) カルボプラチンは、3週間毎に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与される。

【0072】

（例えば、非小細胞肺癌を処置する）別の例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、3週間毎に1回、約50～約100mg/m²の量で投与される；そして、

(3) シスプラチンは、3週間毎に1回、約60～約100mg/m²の量で投与される。

【0073】

FPTインヒビター、ドセタキセルおよびカルボプラチンを使用して非小細胞肺癌を処置する好ましい例において：

(1) 式1.0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））は、3週間毎に1回、約75mg/m²の量で投与される；そして、

(3) カルボプラチンは、3週間毎に1回、約6のAUCを提供する量で投与される。

【0074】

上記例において、ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））およびシスプラチン、ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））およびカルボプラチン、パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））およびカルボプラチン、またはパクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））およびシスプラチンは、好ましくは

、同日に投与される。

【0075】

別の例（例えば、CML）において：

（1）式1, 0のFPTインヒビターは、1日に2回、約100mg～約200mgの量で投与される；

（2）グリベックは、経口的に、約400～約800mg/日の量で投与される；そして、

（3）インターフェロン（イントロン-A）は、1週間に3回、約5,000,000～約20,000,000 IUの量で投与される。

【0076】

別の例（例えば、CML）において：

（1）式1, 0のFPTインヒビターは、1日に2回、約100mg～約200mgの量で投与される；

（2）グリベックは、経口的に、約400～約800mg/日の量で投与される；そして、

（3）ペグ化インターフェロン（Peg-イントロンまたはペガシス（Pegassys））は、約3～約6μg/kg/日の量で投与される。

【0077】

別の例（例えば、非ホジキンリンパ腫）において：

（1）FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；そして、

（2）ゲナセンス（Genasense）（BCL-2に対してアンチセンス）は、3～4週間毎に5～7日間、約2～約5mg/kg/日（例えば、3mg/kg/日）の用量で、連続IV注入として投与される。

【0078】

別の例（例えば、多発性骨髄腫）において：

（1）式1, 0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；そして、

（2）プロテオソームインヒビター（例えば、PS-341-Millennium）は、1週間休息期間を空けた、連続した2週間で毎週2回、約1.5mg/m²の量で投与される。

【0079】

別の例（例えば、多発性骨髄腫）において：

（1）式1, 0のFPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；そして、

（2）サリドマイド（または関連イミド）は、約200～約800mg/日の量で経口投与される。この投薬は、再発または毒性が生じるまで継続される。

【0080】

患者が、治療サイクルの終了後に応答しているかまたは安定である場合、この治療サイクルは、熟練した臨床医の判断に従って繰り返され得る。この治療サイクルの終了時に、患者は、処置プロトコルにおいて投与された用量と同じ用量にて式1, 0のFPTインヒビターを受け続けられ得るか、またはその用量が1日に2回、200mg未満であった場合、この用量は、1日に2回、200mgに上昇され得る。この維持用量は、患者がその用量を進行するまでかまたはもはやその用量に耐性であり得なくなるまで、続けられ得る（この場合、この用量は低下され得、そして患者は、その低下された用量で続けられ得る）。

【0081】

10

20

30

40

50

本発明の方法において処置され得る癌としては、以下が挙げられるがこれらの限定されない：肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、頭部および／または頸部の癌（例えば、頭部または頸部の扁平上皮細胞癌）、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、ならびに前立腺癌。

【0082】

本発明の方法によって処置され得る癌は、以下である：結腸直腸癌、膵臓癌、甲状腺小細胞癌、未分化甲状腺癌腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄形成異常症候群（myelodysplastic syndrome (MDS)）、CMML（慢性骨髄単球性白血病）、AML、ALL（急性リンパ性白血病（例えば、ALL PH+））、CML、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、間葉起源の癌（例えば、線維肉腫および横紋筋肉腫）、黒色腫、奇形癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、腎臓癌腫およびヘパトーム。

19

【0083】

式1. 0のFPTインヒビターと組み合わせて使用され得る抗腫瘍性剤は、以下である：

（1）タキセン（例えば、パクリタキセル（例えば、Taxol（登録商標））および／またはドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標）））；

（2）白金配位化合物（例えば、カルボプラチン、シスプラチンおよびオキサリプラチン（例えば、エロキサチン））；

（3）以下のような、抗体であるEGFインヒビター：HER2抗体（例えば、トラストツマブ（trastuzumab）（Herceptin（登録商標））、Genentech, Inc.）、セツキシマブ（Cetuximab）（Erbix, IMC-C225, ImClone Systems）、EMD 72000（Merck KGaA）、抗EGFRモノクローナル抗体ABX（Abgenix）、TheraCIM-h-R3（Center of molecular Immunology）、モノクローナル抗体425（Merck KGaA）、モノクローナル抗体ICR-62（ICR, Sutton, England）；Herzyme（Elian Pharmaceutical Technologies and Ribozyme Pharmaceuticals）、PKI 166（Novartis）、EKB 569（Wyeth-Ayerst）、GW 572016（GlaxoSmithKline）、CI 1033（Pfizer Global Research and Development）、トラストツマブマイタンシノイド結合体（Trastuzumab-maytansinoid conjugate）（Genentech, Inc.）、ミツモマブ（Mitumomab）（Imclone Systems and Merck KGaA）およびMelvax II（Imclone Systems and Merck KGaA）；

20

30

（4）低分子であるEGFインヒビター（例えば、ターセバ（Tarceva）（TM）（OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.）、およびイレッサ（Iressa）（ZD 1839, Astra Zeneca））；

（5）抗体であるVEGFインヒビター（例えば、ベバシツマブ（Bevacizumab）（Genentech, Inc.）、およびIMC-1C11（ImClone Systems）、DC 101（ImClone Systems製のKDR VEGFレセプター2））；

40

（6）低分子であるVEGFキナーゼインヒビター（例えば、SU 5416およびSU 6688（両方とも、Sugen, Inc.製））；

（7）エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子（SERM）（例えば、タモキシフェン、イドキシフェン（Idoxifene）、ラロキシフェン、トランス-2, 3-ジヒドロラロキシフェン、レボルメロキシフェン（Levormeloxifene）、ドロロキシフェン（Droloxifene）、MDL 103, 323、およびアコルビフェン（Acolbifene）（Schering Corp.））；

（8）抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、

50

またはカペシタビン (Capecitabine) :

(9) エポシロン (例えば、BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb)、およびEPO906 (Novartis Pharmaceuticals)) ;

(10) トポイソメラーゼインヒビター (例えば、トポテカン (Topotecan) (Glaxo SmithKline)、およびカンプトサル (Camptosar) (Pharmacia)) ;

(11) ビンカルカロイド類 (例えば、ナベルピン (Navelbine) (Anvar and Fabre, France)、ビンクリスチンおよびビンブラスチン) ;

(12) $\alpha V \beta 3$ インテグリンのインヒビターである抗体 (例えば、LM-609 (Clinical Cancer Research, 第6巻、3056-3061頁、2000年8月を参照のこと (この開示は、本明細書中で参考として援用される)) ;

(13) 葉状アンタゴニスト (例えば、メトトレキサート (MTX)、およびプレメトレキシド (Alimta)) ;

(14) リボスクレオチドレダクターゼインヒビター (例えば、ヒドロキシウレア (HU)) ;

(15) アントラサイクリン (例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン (Adriamycin)、およびイダルビシン (Idarubicin)) ; ならびに、

(16) 生物製剤 (例えば、インターフェロン (例えば、イントロン-A およびロフェロン (Roferon))、ペグ化インターフェロン (例えば、Peg-イントロンおよびペガシス)、およびリツキシマブ (リツキサン、非ホジキンリンパ腫の処置のために使用される抗体)) 。

【0084】

好ましい抗腫瘍性剤は、以下からなる群から選択される：パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、タモキシフェン、ハーセプチン、セツキシマブ、ターセバ、イレッサ、ベバシツマブ、ナベルピン、IMC-1C11、SU5416またはSU6688。最も好ましい抗腫瘍性薬剤は、以下からなる群から選択される：パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチン、ナベルピン、ゲムシタビンまたはハーセプチン。

【0085】

一般に、1種より多い抗腫瘍性薬剤が、本発明の方法において使用される場合、抗腫瘍性薬剤は、それらの標準的な用量形態で、同じ日の同時かまたは連続的にかのいずれかで投与される。例えば、抗腫瘍性薬剤は、通常、静脈内に、好ましくは当該分野で周知のIV溶液 (例えば、等張生理食塩水 (0.9% NaCl) またはデキストロース溶液 (例えば、5% デキストロース)) を使用するIV点滴によって投与される。

【0086】

2種以上の抗腫瘍性薬剤が使用される場合、その抗腫瘍性薬剤は、一般的に同じ日に投与される；しかし、当業者は、抗腫瘍性薬剤が、異なる週における異なる日に投与され得ることを理解する。熟練した臨床医は、その薬剤の製造会社が推奨する用量スケジュールに従って、抗腫瘍性薬剤を投与し得、そして患者の必要性に従って (例えば、処置に対する患者の応答に基づいて)、スケジュールを調整し得る。例えば、肺癌を処置するために、ゲムシタビンが白金配位化合物 (例えば、シスプラチン) と組み合わせて使用される場合、ゲムシタビンおよびシスプラチンの両方は、処置サイクルの1日目の同じ日に与えられ、次いでゲムシタビンは、8日目に単独で投与され、15日目に再度単独で投与される。

【0087】

従って、本発明の1つの実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター (1, 0)、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含する。

【0088】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1，0）、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして上記白金配位化合物は、1サイクルあたり1週間に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～4週間である。

【0089】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1，0）、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記タキサンは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、そして上記白金配位化合物は、1サイクルあたり3週間毎に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～3週間である。

【0090】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1，0）、パクリタキセルおよびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記パクリタキセルは、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして上記カルボプラチンは、1サイクルあたり1週間に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～4週間である。

【0091】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1，0）、パクリタキセルおよびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記パクリタキセルは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、そして上記カルボプラチンは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～3週間である。

【0092】

好ましくは、非小細胞肺癌は、上記の実施形態の方法で処置される。

【0093】

本発明の別の実施形態は、非小細胞肺癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に毎日、治療有効量のFPTインヒビター（1，0）を投与する工程、1サイクルあたり1週間に1回の治療有効量のカルボプラチンを投与する工程、および1サイクルあたり1週間に1回の治療有効量のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここで、この処置は、1サイクルあたり1～4週間が投与される。好ましくは、上記FPTインヒビターは、1日に2回投与される。好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは、同じ日に投与され、そしてより好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは、連続的に投与され、そして最も好ましくは、上記カルボプラチンは、上記パクリタキセルの後に投与される。

【0094】

本発明の別の実施形態は、このような処置を必要とする患者における非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は、毎日、治療有効量のFPTインヒビター（1，0）を投与する工程、治療有効量のカルボプラチンを1サイクルあたり3週間ごとに1回投与する工程、および治療有効量のパクリタキセルを1サイクルあたり3週間ごとに1回投与する工程を包含し、ここで、この処置は1～3週間の間投与される。好ましくは、上記FPTインヒビターは、1日に2回、投与される。好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは同じ日に投与され、そしてより好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは連続的に投与され、そして最も好ましくは、上記カルボプラチンは、上記パクリタキセルの後に投与される。

【0095】

本発明の好ましい実施形態は、このような処置を必要とする患者における非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は、1日に2回、約50mg～約200mgのFPTインヒビター（1.0）を投与する工程、1サイクルあたり1週間に1回、約2～約8（好ましくは約2～約3）のAUCを提供するような量でカルボプラチンを投与する工程、および1サイクルあたり1週間に1回、約60mg/m²～約300mg/m²（好ましくは、約50mg/m²～約100mg/m²、より好ましくは約60mg/m²～約80mg/m²）のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここでこの処置は1サイクルあたり1週間～4週間の間投与される。より好ましい実施形態において、上記FPTインヒビターは、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与され、1日に2回、約100mgが好ましい。好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは、10
同じ日に投与され、そしてより好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは連続的に投与され、そして最も好ましくは、上記カルボプラチンは、上記パクリタキセルの後に投与される。

【0096】

別の好ましい実施形態において、本発明は、このような処置を必要とする患者における非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は、1日に2回、約50mg～約200mgのFPTインヒビター（1.0）を投与する工程、1サイクルあたり3週間ごとに1回、約2～約8（好ましくは約5～約8）のAUCを提供するような量でカルボプラチンを投与する工程、1サイクルあたり3週間ごとに1回、約150mg/m²～約225mg/m²（好ましくは、約175mg/m²～約225mg/m²）のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここでこの処置は1～3週間の間投与される。より好ましい実施形態において、上記FPTインヒビターは、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与され、1日に2回、約100mgが好ましい。好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは、同じ日に投与され、そしてより好ましくは、上記カルボプラチンおよび上記パクリタキセルは、連続的に投与され、そして最も好ましくは、上記カルボプラチンは、上記パクリタキセルの後に投与される。 20

【0097】

本発明の他の実施形態は、上記実施形態において記載されるように、癌の処置の方法に関し、パクリタキセルおよびカルボプラチンの代わりに、本方法において共に使用されるタキサンおよび白金配位化合物は、（1）ドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標））およびシスプラチン；（2）パクリタキセルおよびシスプラチン；および（3）ドセタキセルおよびカルボプラチンである。本発明の方法において、シスプラチンは、好ましくは約30mg/m²～約100mg/m²の量で使用される。本発明の方法において、ドセタキセルは、好ましくは約30mg/m²～約100mg/m²の量で使用される。 30

【0098】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療が必要な患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0）、タキサン、および抗体であるEGFインヒビターを投与する工程を包含する。好ましくは、使用されるタキサンは、パクリタキセルであり、好ましくは、EGFインヒビターは、HER2抗体（より好ましくは、ハーセプチン）またはセツキシマブであり、最も好ましくは、ハーセプチンが使用される。処置の長さ、ならびにFPTインヒビターおよびタキサンの量および投与は、上記される実施形態において記載される。抗体であるEGFインヒビターは、1サイクル当たり一週間に一度投与され、好ましくは、タキサンと同じ日に投与され、そしてより好ましくは、タキサンと同時に投与される。例えば、ハーセプチンは、約3～約5mg/m²（好ましくは、約4mg/m²）の負荷投与量で投与され、次いで、残りの処置サイクル（通常、サイクルは、1～4週間）について、1サイクルあたり一週間に1回、約2mg/m²の維持量で投与される。好ましくは、処置される癌は、乳癌である。 40

【0099】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような 50

処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (1) F P T インヒビター (1. 0) ；
- (2) タキサン：ならびに
- (3) 以下からなる群から選択される抗腫瘍薬剤：
 - (a) 低分子である E G F インヒビター；
 - (b) 抗体である V E G F インヒビター；および
 - (c) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター。

【0100】

好ましくは、タキサン、パクリタキセル、またはドセタキセルが使用される。好ましくは、抗腫瘍薬剤は、以下からなる群から選択される：ターセバ、イレッサ、ペパシツマブ、S U 5 4 1 6 または S U 6 6 8 8。処置の長さ、ならびに F P T インヒビターおよびタキサンの量および投与は、上記実施形態に記載される通りである。抗体である V E G F キナーゼインヒビターは、通常、1 サイクルあたり一週間に一回投与される。低分子である E G F インヒビターおよび V E G F インヒビターは、通常、1 サイクルあたり毎日投与される。好ましくは、抗体である V E G F インヒビターは、タキサンと同じ日に投与され、より好ましくは、タキサンと同時に投与される。低分子である E G F インヒビターまたは低分子である V E G F インヒビターは、タキサンと同じ日に投与され、この投与は、好ましくは、タキサンと連続的である。E G F キナーゼインヒビターまたは V E G F キナーゼインヒビターは、一般的に、約 1 0 ~ 約 5 0 0 m g / m² の量で投与される。好ましくは、処置される癌は、非肺小細胞癌である。

【0101】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量の F P T インヒビター (1. 0)、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、および白金配位化合物を投与する工程を包含する。

【0102】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量の F P T インヒビター (1. 0)、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、および白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、上記 F P T インヒビターは、毎日投与され、上記抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体は、1 サイクルあたり一週間に一回投与され、上記白金配位化合物は、1 サイクルあたり一週間に一回投与される。処置は、1 サイクルあたり 1 ~ 4 週間の間であり得るが、処置は、好ましくは、1 サイクルあたり 1 ~ 7 週間の間である。

【0103】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量の F P T インヒビター (1. 0)、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、および白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、上記 F P T インヒビターは、毎日投与され、上記抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体は、1 サイクルあたり一週間に一回投与され、上記白金配位化合物は、1 サイクルあたり三週間おきに一回投与される。処置は、1 サイクルあたり 1 ~ 4 週間の間であり得るが、処置は、好ましくは、1 サイクルあたり 1 ~ 7 週間の間である。

【0104】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量の F P T インヒビター (1. 0)、ゲムシタビン、およびシスプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、上記 F P T インヒビターは、毎日投与され、上記ゲムシタビンは、1 サイクルあたり一週間に一回投与され、上記シスプラチンは、1 サイクルあたり一週間に一回投与される。好ましくは、処置は、1 サイクルあたり 1 ~ 7 週間の間である。

【0105】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量の F P T インヒビター (1. 0)、ゲムシタビン、およびシ

スプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記ゲムシタピンは、1サイクルあたり一週間に一回投与され、上記シスプラチンは、1サイクルあたり一週間おきに一回投与される。好ましくは、処置は、1サイクルあたり1～7週間の間である。

【0106】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター（1，0）、ゲムシタピン、およびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記ゲムシタピンは、1サイクルあたり一週間に一回投与され、上記カルボプラチンは、1サイクルあたり一週間に一回投与される。好ましくは、処置は、1サイクルあたり1～7週間の間である。 10

【0107】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター（1，0）、ゲムシタピン、およびカルボプラチンを投与する工程を包含する。好ましくは、上記FPTインヒビターは、毎日投与され、上記ゲムシタピンは、1サイクルあたり一週間に一回投与され、上記カルボプラチンは、1サイクルあたり三週間おきに一回投与される。好ましくは、処置は、1サイクルあたり1～7週間の間である。

【0108】

好ましくは、非小細胞肺癌は、上記される実施形態において、ゲムシタピンを使用する方法で処置される。 20

【0109】

ゲムシタピンを使用する上記実施形態において、FPTインヒビターおよび白金配位化合物は、タキサンを使用する実施形態について上記されるように投与される。ゲムシタピンは、約500～約1250mg/m²の量で投与される。ゲムシタピンは、好ましくは、白金配位化合物と同じ日に投与され、より好ましくは、白金配位化合物と連続して投与され、最も好ましくは、ゲムシタピンは、白金配位化合物の後に投与される。

【0110】

本発明の別の実施形態は、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法に関し、この方法は、FPTインヒビター（1，0または1，1）および以下からなる群から選択される抗腫瘍薬剤を投与する工程を包含する：（1）抗体であるEGFインヒビター、（2）低分子であるEGFインヒビター、（3）抗体であるVEGFインヒビター、および（4）低分子であるVEGFキナーゼインヒビター（全て上記される）。処置は、1サイクルあたり1～7週間の間であり、一般的には、1サイクルあたり1～4週間である。FPTインヒビターは、本発明の他の実施形態について上記されるのと同様の方法で投与される。低分子抗腫瘍薬剤は、通常毎日投与され、抗体抗腫瘍薬剤は、通常、1サイクルあたり一週間に一回投与される。抗腫瘍薬剤は、好ましくは、以下からなる群から選択される：ハーセプチン、セツキシマブ、ターセバ、イレッサ、ペバシツマブ、IMC-1C11、SU5416またはSU6688。好ましくは、非小細胞肺癌が、処置される。 30

【0111】

白金配位化合物および少なくとも1つの他の抗腫瘍薬剤が使用され、これらの薬物が連続的に投与される本発明の実施形態において、白金配位化合物は、一般的に、他の抗腫瘍薬剤が投与された後、投与される。 40

【0112】

本発明の他の実施形態は、患者に対する治療有効量の放射線を投与することに加えて、上記される実施形態において、FPTインヒビターおよび抗腫瘍薬剤を投与することを包含する。放射線は、当該分野で周知の技術およびプロトコルに従って施与される。

【0113】

本発明の別の実施形態は、少なくとも2種の異なる抗腫瘍薬剤および静脈内投与のための薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物に関する。好ましくは、この薬学 50

的に受容可能なキャリアは、等張性生理食塩水（0.9% NaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%デキストロース）である。

【0114】

本発明の別の実施形態は、FPTインヒビターおよび少なくとも2種の異なる抗腫瘍薬剤および静脈内投与のための薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物に関する。好ましくは、この薬学的に受容可能なキャリアは、等張性生理食塩水溶液（0.9% NaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%デキストロース）である。

【0115】

本発明の別の実施形態は、FPTインヒビターおよび少なくとも1種の抗腫瘍薬剤および静脈内投与のための薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物に関する。好ましくは、この薬学的に受容可能なキャリアは、等張性生理食塩水溶液（0.9% NaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%デキストロース）である。

【0116】

当業者は、本発明の方法において使用される化合物（薬物）が、製造業者からの薬学的組成物（投薬形態）において熟練臨床医に利用可能であり、これらの組成物において使用されることを理解する。従って、上記される方法における化合物または化合物の分類の詳細は、特定の化合物または化合物の分類を含有する薬学的組成物の詳細に置き換えられ得る。例えば、このような処置が必要な患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0）、タキサン、および白金配位化合物を投与する工程を包含する癌の処置方法に関する実施形態は、その範囲内に癌を処置する方法を包含し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の、FPTインヒビター（1.0）を含有する薬学的組成物、タキサンを含有する薬学的組成物、および白金配位化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0117】

使用される実際の投薬量は、患者の要望および処置される状態の重篤度に依存して変化し得る。特定の状況に対して適切な投薬量の決定は、当業者の範囲内である。

【0118】

FPTインヒビターおよび抗腫瘍薬剤の量および投与頻度は、患者の年齢、状態および大きさならびに処置される癌の重篤度のような因子を考慮して、主治医（医師）の判断に従って、制御される。

【0119】

抗腫瘍薬剤は、当該分野で周知である治療プロトコルに従って投与され得る。抗腫瘍薬剤の投与が、処置される癌および抗腫瘍薬剤の疾患に対する公知の効果に依存して変化し得ることは、当業者に明らかである。また、熟練臨床医の知識に従って、治療プロトコル（例えば、投薬量および投与の回数）は、投与された治療剤の患者に対する観察された効果を考慮して変化され得、そして投与された治療剤に対する癌の観察された応答を考慮して変化され得る。

【0120】

初期投与は、当該分野で公知の確立されたプロトコルに従って作製され得、次いで、観察された効果に基づいて、投薬量、投与様式、および投与回数は、熟練臨床医によって改変され得る。

【0121】

特定の抗腫瘍薬剤の選択は、主治医の診断ならびに彼らの患者の状態の判断および適切な処置プロトコルに依存する。

【0122】

投与の順の決定および処置プロトコルの間の抗腫瘍薬剤の投与の繰り返し数は、処置される癌の評価および患者の状態の評価の後で、熟練医師の知識の十分範囲内にある。

【0123】

従って、経験および知識に従って、開業医は、処置が進行するにつれて、個々の患者の必要性に従う、抗腫瘍薬剤の投与のための各プロトコルを改変し得る。全てのこのような

改変は、本発明の範囲内である。

【0124】

処置が、投与された投薬量で有効であるかどうかを判断する際に、臨床主治医は、患者の一般的幸福およびよりの確な徴候（例えば、癌関連症状の軽減（例えば、疼痛、咳（肺癌について）、および呼吸困難（肺癌について））、腫瘍増殖の阻害、腫瘍の実際の減少、または転移の阻害）を考慮する。腫瘍のサイズは、放射線医学的研究（例えば、CAT スキャンまたはMRI スキャン）のような標準的方法によって測定され得、連続的測定を使用し、腫瘍の増殖が遅延されるか否か、またはさらに後退されるか否かを判断し得る。疾患関連症状の軽減（例えば、疼痛）および全状態における改善はまた、処置の有効性の判断を補助するために使用され得る。

10

【0125】

本発明の方法において使用可能な式 1. 0 の FPT 化合物は、以下に記載され、そして式 1. 0 の化合物を記述するのに本明細書中に使用されるような用語は、他に示されない限り以下に定義される意味を有する：

MH⁺ は、マスマスペクトルにおいて分子の分子イオンプラス水素を表す；

BOC は、tert-ブチルオキシカルボニルを表す；

CBZ は、-C(O)OCH₂C₆H₅。（すなわち、ベンジルオキシカルボニル）を表す；

CH₂Cl₂ は、ジクロロメタンを表す；

CIMS は、化学イオン化マスマスペクトルを表す；

20

DBU は、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エンを表す；

DEAD は、ジエチルアゾジカルボキシレートを表す；

DEC は、EDCI を表し、このEDCI は、1- (3-ジメチル-アミノプロピル) -3-エチルカルボジイミドヒドロクロリドを表す；

DMF は、N, N-ジメチルホルムアミドを表す；

Et は、エチルを表す；

EtOAc は、酢酸エチルを表す；

EtOH は、エタノールを表す；

HOBt は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物を表す；

IPA は、イソプロパノールを表す；

30

i-PrOH は、イソプロパノールを表す；

Me は、メチルを表す；

MeOH は、メタノールを表す；

MS は、質量分析法を表す；

FAE は、FABMS を表し、このFABMS は高速原子衝撃質量分析法を表す；

HRMS は、高分解能質量分析法を表す；

NMM は、N-メチルモルホリンを表す；

PPh₃ は、トリフェニルホスフィンを表す；

Ph は、フェニルを表す；

Pr は、プロピルを表す；

40

SEM は、2, 2- (トリメチルシリル) エトキシメチルを表す；

TBDMS は、tert-ブチルジメチルシリルを表す；

Et₃N は、TEA を表し、このTEA は、トリエチルアミンを表す；

t-BUTYL は、-C(CH₃)₃ を表す；

TFA は、トリフルオロ酢酸を表す；

THF は、テトラヒドロフランを表す；

Tr は、トリチルを表す；

Tf は、SO₂CF₃ を表す；

少なくとも1つは、1つ以上（例えば、1~6）、より好ましくは、1~4を表し、1、2または3が最も好ましい；

50

アルキルは、直鎖および分枝鎖の炭素鎖を表し、そして1～20の炭素原子、好ましくは、1～6の炭素原子、より好ましくは、1～4の炭素原子；なおより好ましくは、1～2の炭素原子を含む。

【0126】

アリールアルキルは、別の置換基の結合が、アルキル部分に対するような、以下に定義されるようなアリール基で置換された、上記で定義される通りのアルキル基を表す；

アルコキシは、酸素原子を介して隣接構造エレメントに共有結合したアルキル部分（アルキルは上記の通りである）を表す（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど）；

フェノキシは、上記で定義される通りのアルコキシ部分を表し、ここで共有結合部分は、以下で定義される通りのアリール基である（例えば、 $-\text{O}-\text{フェニル}$ ）；

アルケニルは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、そして2～12の炭素原子、好ましくは、2～6の炭素原子および最も好ましくは、3～6炭素原子を含む、直鎖および分枝鎖の炭素鎖を表す；

アルキニルは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、そして2～12の炭素原子、好ましくは、2～6の炭素原子および最も好ましくは、2～4の炭素原子を含む、直鎖および分枝鎖の炭素鎖を表す；

アミノは、 $-\text{NH}_2$ 部分を表す；

アリール（アリールアルキルおよびヘテロアリールアルキルのアリール部分を含む）は、6～15の炭素原子を含みそして少なくとも1つの芳香族環（例えば、アリールはフェニル環である）を有する炭素環式基を表し、炭素環式基の全ての利用可能な置換可能な炭素原子は、結合可能な点として意図され、前記炭素環式基は、必要に応じて1つ以上の（例えば、1～3）のハロ、アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェノキシ、 CF_3 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{1,8})$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{1,8}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{1,8})$ 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、 $-\text{COOR}^{2,3}$ または $-\text{NO}_2$ で置換され、ここで $\text{R}^{1,8}$ は、H、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたはシクロアルキルを表し、そして $\text{R}^{2,3}$ は、アルキルまたはアリールを表す；

シクロアルキルは、3～20の炭素原子、好ましくは、3～7の炭素原子の飽和炭素環式環を表し、前記シクロアルキル環は、必要に応じて1つ以上の（例えば、1、2または3）の同じかまたは異なるアルキル基（例えば、メチルまたはエチル）で置換される；

シクロアルキルアルキルは、別の置換基からの結合が、アルキル部分に対してであるような、上記で定義される通りのシクロ基で置換された、上記で定義される通りのアルキル基を表す；

ヘテロシクロアルキルアルキルは、別の置換基からの結合が、アルキル部分に対してであるような、以下で定義される通りのヘテロシクロアルキル基で置換された、上記で定義される通りのアルキル基を表す；

ハロは、ハロゲン（すなわち、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード）を表す；

ハロアルキルは、別の置換基からの結合が、アルキル部分に対してであるような、上記で定義される通りのハロ基で置換された、上記で定義される通りのアルキル基を表す；

ヘテロアリールアルキルは、別の置換基からの結合が、アルキル部分に対してであるような、以下で定義される通りのヘテロアリール基で置換された、上記で定義される通りのアルキル基を表す；

ヘテロアリールアルケニルは、別の置換基からの結合が、アルキル部分に対してであるような、以下で定義される通りのヘテロアリール基で置換された、上記で定義される通りのアルケニル基を表す；

ヘテロアルキルは、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{N}-$ から選択される1～3のヘテロ原子によって割り込まれた、1～20の炭素原子、好ましくは、1～6の炭素原子を含む、直鎖および分枝鎖の炭素鎖を表す；

ヘテロアルケニルは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、そして $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ および $-\text{N}-$ から選択される1～3のヘテロ原子によって割り込まれた、1～20の

炭素原子、好ましくは、1～6の炭素原子を含む、直鎖および分枝鎖の炭素鎖を表す；

ヘテロアルキニルは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、そして-O-、-S-および-N-から選択される1～3のヘテロ原子によって割り込まれた、1～20の炭素原子、好ましくは、1～6の炭素原子を含む、直鎖および分枝鎖の炭素鎖を表す；

アリールヘテロアルキルは、別の置換基からの結合が、アルキル部分に対してであるような、上記で定義される通りのアリール基で置換された、上記で定義される通りのヘテロアルキル基を表す；

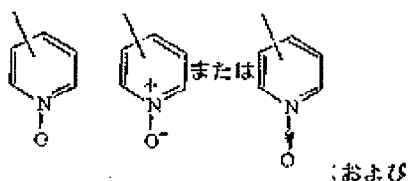
アルキルカルボニルは、カルボニル部分(-C(=O)-)に共有結合した、上記に定義される通りのアルキル基（例えば、-C(=O)CH₃）を表す；

アルキルオキシカルボニルは、酸素原子を介してカルボニル部分(-C(=O)-)に共有結合した、上記で定義される通りのアルキル基（例えば、-C(=O)-OCH₂CH₃）を表す；

ヘテロアリールは、必要に応じてR³ およびR⁴ で置換され、O、SまたはNから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有する環状基を表し、前記ヘテロ原子は、炭素環式環構造を割り込み、そして芳香族特性を提供する十分な数の非局在化したπ電子を有し、芳香族複素環式基は、好ましくは、2～14の炭素原子を含む（例えば、2-フリルまたは3-フリル、2-チエニルまたは3-チエニル、2-チアゾリル、4-チアゾリルまたは5-チアゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリルまたは5-イミダゾリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニルまたは5-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピリダジニルまたは4-ピリダジニル、3-[1, 2, 4-トリアジニル]、5-[1, 2, 4-トリアジニル]または6-[1, 2, 4-トリアジニル]、3-[1, 2, 4-チアジニル]または5-[1, 2, 4-チアジニル]、2-ベンゾフラニル、3-ベンゾフラニル、4-ベンゾフラニル、5-ベンゾフラニル、6-または7-ベンゾフラニル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリルまたは7-インドリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリルまたは5-ピラゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリルまたは5-オキサゾリル、トリアゾリル、2-ピリジル、3-ピリジルまたは4-ピリジルあるいは2-ピリジルN-オキシド、3-ピリジルN-オキシドまたは4-ピリジルN-オキシド）、ここでピリジルN-オキシドは、以下

[0127]

[化11]

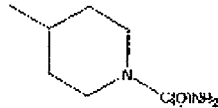


のように表され得る；そして

ヘテロシクロアルキルは、3～15の炭素原子、好ましくは、4～6の炭素原子を含む飽和した分枝鎖または分枝鎖でない炭素環式環を表し、この炭素環式環は、-O-、-S-または-NR^{2,4} から選択される1～3のヘテロ基によって割り込まれ（例えば、-N(C(=O)-NH₂））、ここでR^{2,4} は、アルキル、アリール、-C(=O)N(R^{1,8})₂を表し、ここでR^{1,8} は、上記で定義される通りであり、適切なヘテロシクロアルキル基は、2-テトラヒドロフラニルまたは3-テトラヒドロフラニル、2-テトラヒドロチエニルまたは3-テトラヒドロチエニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルまたは4-ピペリジニル、2-ピロリジニルまたは3-ピロリジニル、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニルまたは4-ピペリジニル、2-ジオキサニルまたは4-ジオキサニル、モルフォリニル、および

[0128]

【化12】



を含む。

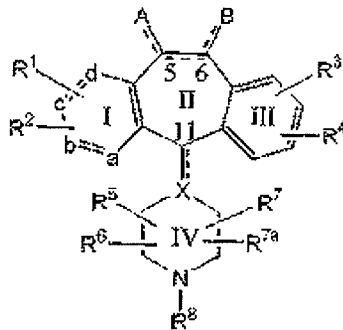
【0129】

本発明において使用されるFPTインヒビターは、以下

【0130】

10

【化13】



20

(1.0)

の式の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくは誘導体であって、ここで：

a、b、cおよびdのうちの1つは、Nまたは $N^+ O^-$ を表し、そして残りのa基、b基、c基およびd基は、炭素を表し、ここで各炭素は、該炭素に結合される R^1 基または R^2 基を有するか；あるいは

a、b、cおよびdの各々は炭素であり、ここで各炭素は、該炭素に結合される R^1 基または R^2 基を有し；

破線(---)は、任意の結合を表し；

30

(C11への)該任意の結合が存在しない場合、Xは、NまたはCHを表し、そして(C11への)該任意の結合が存在する場合、XはCを表し；

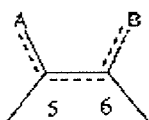
該任意の結合が炭素原子5（すなわち、C-5）と炭素原子6（すなわち、C-6）との間に存在する（すなわち、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、C-5に結合されるただ1つのA置換基が存在し、かつC-6に結合されるただ1つのB置換基が存在し、そしてAまたはBはH以外であり；

該任意の結合が炭素原子5と炭素原子6との間に存在しない（すなわち、C-5とC-6との間に単結合が存在する場合、C-5に結合される2つのA置換基が存在し、ここで、各A置換基は、独立して選択され、かつC-6に結合される2つのB置換基が存在し、ここで、各B置換基は、独立して選択され、すなわち、式1.0において

40

【0131】

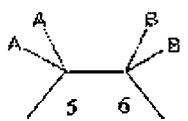
【化14】



は、

【0132】

【化15】



を表し；

ここで、C-5とC-6との間に単結合が存在し、かつ各Aおよび各Bは、独立して選択され、そしてここで、2つのA置換基のうちの少なくとも1つまたは2つのB置換基のうちの少なくとも1つがHであり、ここで、2つのA置換基のうちの少なくとも1つまたは2つのB置換基のうちの少なくとも1つがH以外であり（すなわち、C-5とC-6との間に単結合が存在する場合、4つの置換基（A、A、BおよびB）のうちの1つは、Hであり、かつ1つがH以外である）、

A置換基およびB置換基は、独立して以下；

- (1) -H；
- (2) -R⁹；
- (3) -R⁹-C(O)-R⁹；
- (4) -R⁹-CO₂-R⁹；
- (5) -(CH₂)_pR^{2,9}；
- (6) -C(O)N(R⁹)₂、ここで各R⁹は同じかまたは異なる；
- (7) -C(O)NHR⁹；
- (8) -C(O)NH-CH₂-C(O)-NH₂；
- (9) -C(O)NHR^{2,9}；
- (10) -(CH₂)_pC(R⁹)-O-R⁹；
- (11) -(CH₂)_p(R⁹)₂、ここで各R⁹は、同じかまたは異なる；
- (12) -(CH₂)_pC(O)R⁹；
- (13) -(CH₂)_pC(O)R^{2,9}；
- (14) -(CH₂)_pC(O)N(R⁹)₂、ここで各R⁹は、同じかまたは異なる；
- (15) -(CH₂)_pC(O)NH(R⁹)；
- (16) -(CH₂)_pC(O)N(R^{2,9})₂、ここで各R^{2,9}は、同じかまたは異なる；
- (17) -(CH₂)_pN(R⁹)-R⁹（例えば、-CH₂-N(CH₂-ピリジン）-CH₂-イミダゾール）；
- (18) -(CH₂)_pN(R^{2,9})₂、ここでR^{2,9}は、同じかまたは異なる（例えば、-(CH₂)_p-NH-CH₂-CH₃）；
- (19) -(CH₂)_pNHC(O)R^{5,9}；
- (20) -(CH₂)_pNHC(O)₂R^{5,9}；
- (21) -(CH₂)_pN(C(O)R^{2,9})₂、ここで各R^{2,9}は、同じかまたは異なる；
- (22) -(CH₂)_pNR^{5,1}C(O)R^{2,7}であるか、またはR^{5,1}およびR^{2,7}は、それらが結合する原子と一緒に五員環または六員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、R^{5,1}およびR^{2,7}が、環を形成する場合、R^{5,1}はHでない；
- (23) -(CH₂)_pNR^{5,1}C(O)NR^{2,7}、またはR^{5,1}およびR^{2,7}は、それらが結合する原子と一緒に五員環または六員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、R^{5,1}およびR^{2,7}が、環を形成する場合、R^{5,1}はHでない；
- (24) -(CH₂)_pNR^{5,1}C(O)N(R^{2,7})₂、ここで各R^{2,7}は、同じかまたは異なる；
- (25) -(CH₂)_pNHSO₂N(R^{5,1})₂、ここで各R^{5,1}は、同じかまたは異なる；
- (26) -(CH₂)_pNHCO₂R^{5,9}；

(27) $-(CH_2)_p NC(O)NHR^{5,1}$;

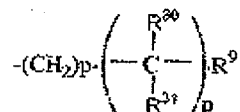
(28) $-(CH_2)_p CO_2 R^{5,1}$;

(29) $-NHR^9$;

(30)

[0133]

[化16]



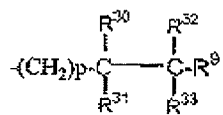
10

ここで、 $R^{3,9}$ および $R^{3,1}$ は、同じかまたは異なる；

(31)

[0134]

[化17]



20

ここで $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、同じかまたは異なる；

(32) $-\text{アルケニル}-CO_2 R^{9,a}$;

(33) $-\text{アルケニル}-C(O) R^{9,a}$;

(34) $-\text{アルケニル}-CO_2 R^{5,1}$;

(35) $-\text{アルケニル}-C(O)-R^{2,7,a}$;

(36) $(CH_2)_p -\text{アルケニル}-CO_2 -R^{5,1}$;

(37) $-(CH_2)_p C=NOR^{5,1}$ および

(38) $-(CH_2)_p$ -フタリイミド；

からなる群から選択され、

p は、0、1、2、3または4であり；

30

R^1 および R^2 の各々は、独立して以下：H、ハロ、 $-CF_3$ 、 $-OR^{1,0}$ ； $COR^{1,0}$ 、 $-SR^{1,6}$ 、 $-S(O)$ 、 $R^{1,5}$ （ここで t は0、1または2である）、 $-N(R^{1,0})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-OC(O)R^{1,9}$ 、 $CO_2 R^{1,0}$ 、 $-OCO_2 R^{1,6}$ 、 $-CN$ 、 $-NR^{1,0} COOR^{1,5}$ 、 $-SR^{1,5} C(O)OR^{1,5}$ 、 $-SR^{1,5} N(R^{1,3})_2$ から選択されるが、但し、 $-SR^{1,5} N(R^{1,3})_2$ 中の $R^{1,5}$ は $-CH_2$ でなく、ここで各 $R^{1,3}$ は、独立して以下：Hまたは $-C(O)OR^{1,5}$ 、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、テトラゾール-5-イルチオ、もしくは置換テトラゾール-5-イルチオ、アルキニル、アルケニルまたはアルキルから選択され、該アルキル基またはアルケニル基は、必要に応じてハロゲン、 $-OR^{1,0}$ または $-CO_2 R^{1,0}$ で置換され；

R^3 および R^4 は、同じかまたは異なり、そしてそれぞれ独立してHならびに R^1 および R^2 の任意の置換基を表し；

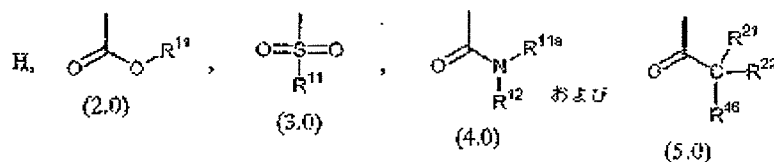
40

R^5 、 R^6 、 R^7 および $R^{7,a}$ は、それぞれ独立して、H、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1,0}$ 、アルキルもしくはアリールを表し、該アルキルもしくはアリールは、必要に応じて以下： $-OR^{1,0}$ 、 $-SR^{1,0}$ 、 $-S(O)$ 、 $R^{1,5}$ 、 $-NR^{1,9} COOR^{1,5}$ 、 $-N(R^{1,0})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^{1,0}$ 、 $-OCOR^{1,0}$ 、 $-OCO_2 R^{1,5}$ 、 $-CO_2 R^{1,0}$ 、 $OPO_3 R^{1,0}$ で置換されるか、または R^5 は、 R^6 と組み合わせ、 $=O$ または $=S$ を表し；

R^8 は、以下：

[0135]

【化18】



からなる群から選択され、

R^9 は、以下：

- (1) ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；
- (3) アリールアルコキシ；
- (4) 置換アリールアルコキシ；
- (5) ヘテロシクロアルキル；
- (6) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (11) ヘテロアリールアルケニル；
- (12) 置換ヘテロアリールアルケニル；
- (13) ヘテロアリールアルキニル；および
- (14) 置換ヘテロアリールアルキニル；

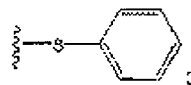
からなる群から選択され、

ここで該置換 R^9 基は、以下：

- (1) $-\text{OH}$ ；
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ ；
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$ ；
- (4) ハロゲン（例えば、 Br 、 Cl または F ）；
- (5) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）；
- (6) アミノ；
- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) シクロアルキル（例えば、シクロプロピルまたはシクロヘキシル）；
- (10) アリールアルキル；
- (11) ヘテロアリール；
- (12) ヘテロアリールアルキル；および
- (13)

【0136】

【化19】



からなる群から選択される1つ以上（例えば、1つ、2つまたは3つ）の置換基で置換され；

ここで R^{14} は、独立して以下からなる群から選択される：H、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキル；

R^{10} は、以下：アルキルおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R^{10} は、以下：H；アルキル；アリールおよびアリールアルキルからなる群から選択され；

R^{11} は、以下：

10

20

30

40

50

- (1) アルキル；
 (2) 置換アルキル；
 (3) アリール；
 (4) 置換アリール；
 (5) シクロアルキル；
 (6) 置換シクロアルキル；
 (7) ヘテロアリール；
 (8) 置換ヘテロアリール；
 (9) ヘテロシクロアルキル；および
 (10) 置換ヘテロシクロアルキル 10
- からなる群から選択され；
 ここで該置換 $R^{1'}$ 基は、以下；
 (1) $-OH$ ；
 (2) ハロゲン（例えば、 Br 、 Cl または F ）；および
 (3) アルキル
- からなる群から選択される 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つまたは 3 つ）の置換基を有し；
 $R^{1'}$ は、以下；
 (1) H ；
 (2) OH ；
 (3) アルキル； 20
 (4) 置換アルキル；
 (5) アリール；
 (6) 置換アリール；
 (7) シクロアルキル；
 (8) 置換シクロアルキル；
 (9) ヘテロアリール；
 (10) 置換ヘテロアリール；
 (11) ヘテロシクロアルキル；および
 (12) 置換ヘテロシクロアルキル
- からなる群から選択され； 30
 ここで該置換 $R^{1'}$ 基は、以下；
 (1) $-OH$ ；
 (2) $-CN$ ；
 (3) $-CF_3$ ；
 (4) ハロゲン（例えば、 Br 、 Cl または F ）；
 (5) アルキル；
 (6) シクロアルキル；
 (7) ヘテロシクロアルキル；
 (8) アリールアルキル；
 (9) ヘテロアリールアルキル； 40
 (10) アルケニル；および
 (11) ヘテロアルケニル
- からなる群から選択される 1 つ以上（例えば、1 つ、2 つまたは 3 つ）の置換基を有し；
 $R^{1'}$ は、以下； H および アルキル からなる群から選択され；
 $R^{1'}$ は、以下；アルキル および アリール からなる群から選択され；
 $R^{2'}$ 、 $R^{2'}$ および $R^{4'}$ は、独立して以下；
 (1) $-H$ ；
 (2) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル）；
 (3) アリール（例えば、フェニル）；
 (4) 置換アリールであって、必要に応じて以下からなる群から選択される 1 つ以上の置 50

換基で置換される：アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH ；

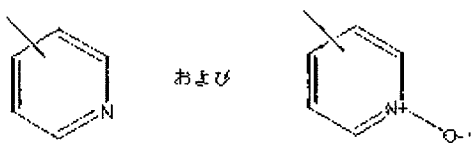
(5) シクロアルキル（例えば、シクロヘキシル）；

(6) 置換シクロアルキルであって、必要に応じて以下からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換される：アルキル、ハロゲン、 CF_3 および OH ；

(7) 以下の式：

【0137】

【化20】



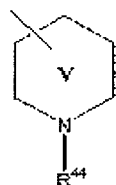
19

のヘテロアリール；ならびに

(8) 以下の式：

【0138】

【化21】



20

のヘテロシクロアルキルからなる群より選択され、

ここで R^{44} は、以下：

(1) $-\text{H}$ ；

(2) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたは t -ブチル）；

(3) アルキルカルボニル（例えば、 $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$ ）；

(4) アルキルオキシカルボニル（例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-t-\text{C}_4\text{H}_9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ 30 C_2H_5 および $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ ）；

(5) ハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）および

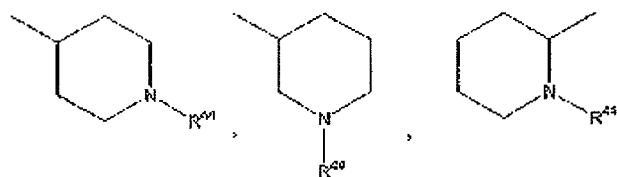
(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^{51})$ ；

からなる群より選択され、

R^{21} 、 R^{22} または R^{44} が、上記の式のヘテロシクロアルキル（すなわち、環 V）である場合、環 V としては、以下：

【0139】

【化22】



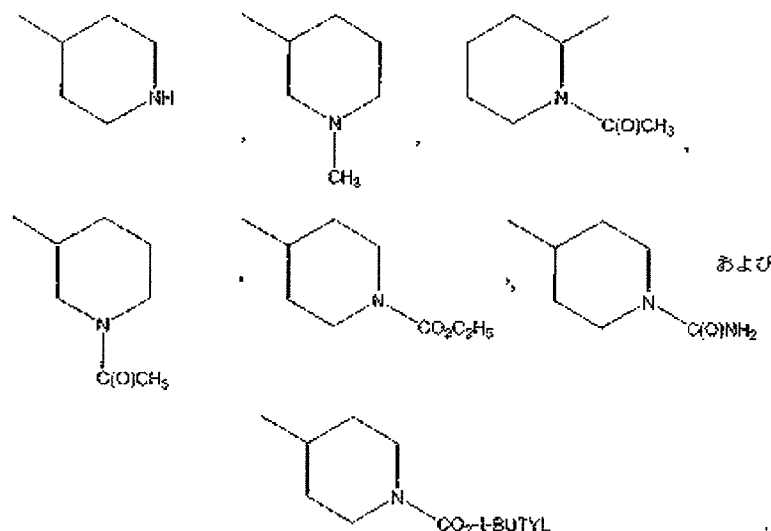
40

が挙げられ、

環 V の例としては、

【0140】

【化23】



10

が挙げられ、

$R^{2'6}$ は、以下：

- (1) $-H$ ；
- (2) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはヒープチル）；
- (3) アルコキシル（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ）；
- (4) $-CH_2-CN$ ；
- (5) R^9 ；
- (6) $-CH_2CO_2H$ ；
- (7) $-C(O)$ アルキル；および
- (8) CH_2CO_2 アルキル

からなる群から選択され；

$R^{2'7}$ は、以下：

- (1) $-H$ ；
- (2) $-OH$ ；
- (3) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルまたはブチル）；および
- (4) アルコキシ

からなる群から選択され；

$R^{2'8}$ は、以下：

- (1) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルまたはブチル）；および
- (2) アルコキシからなる群から選択され；

$R^{3'0}$ 、 $R^{3'1}$ 、 $R^{3'2}$ および $R^{3'3}$ は、独立して以下：

- (1) $-H$ ；
- (2) $-OH$ ；
- (3) $=O$ ；
- (4) アルキル；
- (5) アリール（例えば、フェニル）；および
- (6) アリールアルキル（例えば、ベンジル）

からなる群から選択され；

$R^{5'0}$ は、以下：

- (1) アルキル；
- (2) ヘテロアリール；
- (3) 置換ヘテロアリール、および
- (4) アミノ

20

30

40

50

からなる群から選択され；

ここで該置換 $R^{5'}$ 基上の該置換基は、独立して以下：アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルまたはブチル）；ハロゲン（例えば、Br、Cl、またはF）；および-OH

からなる群から選択され；

$R^{5''}$ は、以下：

- (1) ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；および
- (3) アミノ

からなる群から選択され；

$R^{5'}$ は、以下：-H、およびアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）、

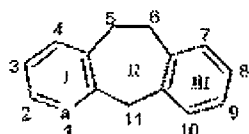
からなる群から選択される。

【0141】

三環式環系における位置は、以下

【0142】

【化24】



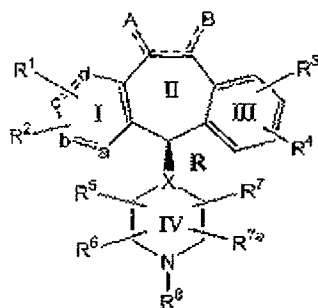
である。

【0143】

式1.0の化合物は、以下

【0144】

【化25】



(1.0A)

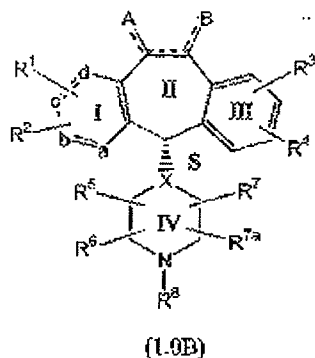
(X=NまたはCH、a=NまたはC)

の好ましいR異性体：

ここで、C-5とC-6との間の結合は、必要に応じて存在し、そしてBはHであるか、またはC-5とC-6との間の結合は、必要に応じて存在せず、そして各BはHであり；および以下

【0145】

【化26】



19

の好ましいS異性体

(X=NまたはCH、a=NまたはC)；

ここで、C-5とC-6との間の結合は、必要に応じて存在し、そしてAはHであるか、またはC-5とC-6との間の結合は、必要に応じて存在せず、そして各AはHである、を含む。

【0146】

好ましくは、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して以下から選択される：Hまたはハロ、より好ましくは、H、Br、FまたはCl、およびなおより好ましくは、HまたはCl。式1、0の代表的な化合物としては、ジハロ（例えば、3，8-ジハロ）およびモノハロ（例えば、8-ハロ）の置換化合物（例えば：（3-ブromo、8-クロロ）、（3，8-ジクロロ）、（3-ブromo）および（3-クロロ））が挙げられる。

【0147】

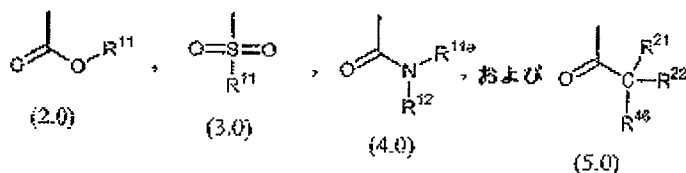
置換基aは、好ましくはCまたはNであり、Nが、最も好ましい。

【0148】

好ましくは、 R^8 は以下：

【0149】

【化27】



30

からなる群から選択される。

【0150】

より好ましくは、 R^8 は2，0または4，0であり；そして最も好ましくは、 R^8 は4，0である。

【0151】

好ましくは、 $R^{1,1,2}$ は、以下からなる群から選択される：アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキルおよび置換シクロアルキル；ここで前記置換アリール、ヘテロアリールおよびシクロアルキルの $R^{1,1,2}$ 基は、独立して以下からなる群から選択される置換基で置換される：ハロ（好ましくは、FまたはCl）、シアノ、 $-CF_3$ 。およびアルキル；ここで前記置換アルキルの $R^{1,1,2}$ 基は、以下から選択される置換基で置換される：ハロ（好ましくは、FまたはCl）、シアノまたは CF_3 。最も好ましくは、 $R^{1,1,2}$ は、以下からなる群から選択される：アルキル、アリール、置換アリール、シクロアルキルおよび置換シクロアルキル、ここで前記置換アリールおよび置換シクロアルキル基は、独立して以下からなる群から選択される置換基で置換される：ハロ（好ましくは、FまたはCl）、CNおよび CF_3 。よ

40

50

り好ましくは、 $R^{1'1'}$ は、以下から選択される：メチル、*t*-ブチル、フェニル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルまたはシクロヘキシル。なおより好ましくは、 $R^{1'1'}$ は、以下からなる群から選択される：*t*-ブチル、シアノフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニルおよびシクロヘキシル。なおより好ましくは、 $R^{1'1'}$ は、以下からなる群から選択される：シアノフェニル、*p*-シアノフェニルがなおより好ましい。

【0152】

好ましくは、 $R^{1'1}$ は、以下からなる群から選択される：アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキル、ここで前記置換シクロアルキル基は、独立して以下からなる群から選択される1、2または3つの置換基で置換される：ハロ（好ましくは、クロロまたはフルオロ）およびアルキル（好ましくは、メチルまたは*t*-ブチル）。 $R^{1'1}$ 基の例としては、以下が挙げられる：メチル、エチル、プロピル、*t*-ブチル、シクロヘキシルまたは置換シクロヘキシル。より好ましくは、 $R^{1'1}$ は、以下から選択される：メチル、*t*-ブチル、シクロヘキシル、クロロシクロヘキシル（好ましくは、*p*-クロロシクロヘキシル）またはフルオロシクロヘキシル（好ましくは、*p*-フルオロシクロヘキシル）。最も好ましくは、 $R^{1'1}$ は、以下からなる群から選択される：メチル、*t*-ブチルおよびシクロヘキシル、*t*-ブチルまたはシクロヘキシルが、なおより好ましい。

【0153】

好ましくは、 $R^{1'2}$ は、以下から選択される：Hまたはメチル。最も好ましくは、 $R^{1'2}$ はHである。

【0154】

R^5 、 R^6 、 R^7 および $R^{7'}$ は、好ましくはHである。

【0155】

好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；
- (3) アリールアルコキシ；
- (4) 置換アリールアルコキシ；
- (5) ヘテロシクロアルキル；
- (6) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (7) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (9) ヘテロアリールアルキル；
- (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (11) ヘテロアリールアルケニルおよび
- (12) 置換ヘテロアリールアルケニル；

ここで前記置換 R^9 基は、独立して以下からなる群から選択される1つ以上（例えば、1つ、2つまたは3つ）の置換基で置換される：

- (1) -OH；
- (2) -CO₂ $R^{1'4}$ ；

ここで $R^{1'4}$ は、以下からなる群から選択される：Hまたはアルキル（例えば、メチルまたはエチル）、好ましくは、アルキル、最も好ましくは、メチルおよびエチル；

(3) 1つ以上（例えば、1つ、2つ、または3つ、好ましくは1つ）の-OH基で置換されたアルキル（例えば、-(CH₂)_q-OHここでqは1~4であり、q=1が好ましい）

(4) ハロ（例えば、Br、F、IまたはCl）；

(5) アルキル、通常、C1-C6アルキル、好ましくはC1-C4アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピルまたはブチル（好ましくは、イソプロピルまたは*t*-ブチル））；

(6) アミノ；

- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) アリールアルキル（例えば、ベンジル）；
- (10) ヘテロアリール（例えば、ピリジル）および
- (11) ヘテロアリールアルキル（ピペリジン-CH₂）。

【0156】

最も好ましくは、R⁹ は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロシクロアルキル；
- (2) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (3) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (4) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (5) ヘテロアリールアルキル；
- (6) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (7) ヘテロアリールアルケニルおよび
- (8) 置換ヘテロアリールアルケニル；

ここで前記置換R⁹ 基は、独立して以下からなる群から選択される置換基で置換される：

- (1) -OH；
- (2) -CO₂R¹⁻⁴；

ここで、R¹⁻⁴ は、以下からなる群から選択される：Hまたはアルキル（例えば、メチルまたはエチル）、好ましくはアルキル、および最も好ましくは、メチルおよびエチル；

(3) 1つ以上（例えば、1つ、2つまたは3つ、好ましくは1）の-OH基で置換されたアルキル（例えば、-(CH₂)_qOH、ここでqは1~4であり、q=1が好ましい）；

(4) ハロ（例えば、BrまたはCl）；

(5) アルキル、通常、C1-C6アルキル、好ましくはC1-C4アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル）；

(6) アミノ；

(7) トリチル；

(8) ヘテロシクロアルキル；

(9) アリールアルキル；

(10) ヘテロアリールおよび

(11) ヘテロアリールアルキル。

【0157】

より好ましくは、R⁹ は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロシクロアルキル；
- (2) 置換ヘテロシクロアルキル；
- (3) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (4) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (5) ヘテロアリールアルキル；
- (6) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (7) ヘテロアリールアルケニルおよび
- (8) 置換ヘテロアリールアルケニル；

ここで前記置換R⁹ 基のための置換基は、各々独立して以下からなる群から選択される：

(1) ハロ（例えば、BrまたはCl）；

(2) アルキル、通常、C1-C6アルキル、好ましくはC1-C4アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル）；

(3) 1つ以上の（すなわち、1つ、2つまたは3つ、好ましくは1つ）-OH基で置換され得たアルキル（例えば、-(CH₂)_qOH、ここでqは1~4であり、q=1が好

10

20

30

40

50

ましい) :

- (4) アミノ ;
- (5) トリチル ;
- (6) アリールアルキルおよび
- (7) ヘテロアリールアルキル。

【0158】

なおより好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される :

- (1) ヘテロシクロアルキルアルキル ;
- (2) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル ;
- (3) ヘテロアリールアルキルおよび
- (4) 置換ヘテロアリールアルキル ;

10

ここで前記置換 R^9 基に対する置換基は、各々独立して以下からなる群から選択される :

- (1) ハロ (例えば、Br, または Cl) ;
- (2) アルキル、通常、C1-C6アルキル、好ましくは、C1-C4アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル) ;
- (3) アミノおよび
- (4) トリチル。

【0159】

なおより好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される :

20

- (1) ヘテロシクロアルキルアルキル ;
- (2) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル ;
- (3) ヘテロアリールアルキルおよび
- (4) 置換ヘテロアリールアルキル ;

ここで前記置換 R^9 基に対する置換基は、各々独立して以下からなる群から選択される :

- (1) ハロ (例えば、Br, または Cl) および
- (2) アルキル、通常、C1-C6アルキル、好ましくはC1-C4アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル)。

【0160】

30

なおさらにより好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される :

- (1) ピペリジニル (piperidinyl) ;
- (2) ピペリズニル (piperizinyl) ;
- (3) -(CH₂)_p-ピペリジニル (piperidinyl) ;
- (4) -(CH₂)_p-ピペリズニル (piperizinyl) ;
- (5) -(CH₂)_p-モルフォリニルおよび
- (6) -(CH₂)_p-イミダゾリル ;

ここでpは0~1であり、ここで各 R^9 基の環部分は、必要に応じて独立して以下からなる群から選択される1つ、2または3つの置換基で置換される :

- (1) ハロ (例えば、BrまたはCl) および
- (2) アルキル、通常、C1-C6アルキル、好ましくは、C1-C4アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはt-ブチル、最も好ましくは、t-ブチル)。

40

【0161】

なおより好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される :

- (1) -ピペリジニル ;
- (2) -(CH₂)_p-ピペリジニル ;
- (3) -(CH₂)_p-イミダゾリル ; および
- (4) -(CH₂)_p-モルフォリニル、

ここでpは1~4であり、そして各 R^9 基の環部分は、必要に応じて独立して以下からな 50

る群から選択される1つ、2つまたは3つの置換基で置換される：メチル、エチルおよびイソプロピル。

【0162】

なおさらにより好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される：—(CH₂)—イミダゾリル、ここで前記イミダゾリル環は、必要に応じて独立して以下からなる群から選択される1つ、2つまたは3つ（好ましくは、1つ）の置換基で置換される：メチルおよびエチル。

【0163】

なおより好ましくは、 R^9 は、以下からなる群から選択される：—(CH₂)—(2-メチル)—イミダゾール。

10

【0164】

好ましくは、少なくとも1つの $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ は、Hまたはアルキル以外である。より好ましくは、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ はHであり、そして $R^{4\ 6}$ は、Hまたはアルキル以外である。最も好ましくは、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ はHであり、そして $R^{4\ 6}$ は、以下からなる群から選択される：ヘテロアリールおよびヘテロシクロアルキル。

【0165】

好ましくは、前記 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ または $R^{4\ 6}$ に対する前記ヘテロアリール基は、以下である：3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピリジル-N-オキシドまたは4-ピリジル-N-オキシド；より好ましくは、4-ピリジルまたは4-ピリジル-N-オキシド；最も好ましくは、4-ピリジル-N-オキシド。

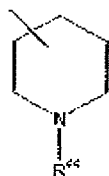
20

【0166】

好ましくは、前記 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ または $R^{4\ 6}$ に対する前記ヘテロシクロアルキル基は、以下

【0167】

【化28】



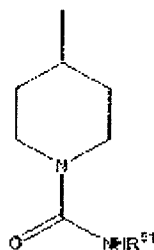
30

のピペラジン環Vであり：

ここで $R^{4\ 4}$ は—C(O)NHR^{5\ 1}であり、そして好ましくは、 $R^{5\ 1}$ は—C(O)NH₂である。より好ましくは、ピペラジン環Vは、以下

【0168】

【化29】

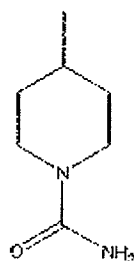


40

であり、そして最も好ましくは、環Vは、以下

【0169】

【化30】



19

である。

【0170】

従って、 $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ および $R^{4\ 6}$ は、好ましくは、独立して以下からなる群から選択される：

- (1) H；
- (2) アリール（最も好ましくは、フェニル）；
- (3) ヘテロアリールおよび
- (4) ヘテロシクロアルキル（すなわち、ピペリジン環V）

ここで $R^{2\ 1}$ 、 $R^{2\ 2}$ または $R^{4\ 6}$ の少なくとも1つは、H以外であり、そして最も好ましくは、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ はHであり、そして $R^{4\ 6}$ はH以外である、そしてより好ましくは、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ はHであり、そして $R^{4\ 6}$ は、以下から選択される；ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキル、そしてなおより好ましくは、 $R^{2\ 1}$ および $R^{2\ 2}$ はHであり、そして $R^{4\ 6}$ は、ピペリジン環Vであり；ここでヘテロアリールおよびピペリジン環Vの好ましい定義は、上記される。

【0171】

好ましくは、AおよびBは、独立して以下からなる群から選択される：

- (1) -H；
- (2) - R^9 ；
- (3) - R^9 -C(O)- R^9 ；
- (4) - R^9 -CO₂- $R^{9\ a}$ ；
- (5) -C(O)NHR⁹；
- (6) -C(O)NH-CH₂-C(O)-NH₂；
- (7) -C(O)NHR^{2\ 6}；
- (8) -(CH₂)_p(R⁹)₂、ここで各R⁹は、同じかまたは異なる；
- (9) -(CH₂)_pC(O)R⁹；
- (10) -(CH₂)_pC(O)R^{2\ 7\ a}；
- (11) -(CH₂)_pC(O)N(R⁹)₂、ここで各R⁹は、同じかまたは異なる；
- (12) -(CH₂)_pC(O)NH(R⁹)；
- (13) -(CH₂)_pNHC(O)R^{5\ 0}；
- (14) -(CH₂)_pNHC(O)₂R^{5\ 0}；
- (15) -(CH₂)_pN(C(O)R^{2\ 7\ a})₂、ここでR^{2\ 7}は、同じかまたは異なる；
- (16) -(CH₂)_pNR^{5\ 1}C(O)R^{2\ 7}、必要に応じてR^{5\ 1}およびR^{2\ 7}は、それらが結合する原子と一緒にあって、5員環または6員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、R^{5\ 1}およびR^{2\ 7}が環を形成する場合、R^{5\ 1}はHでない；
- (17) -(CH₂)_pNR^{5\ 1}C(O)NR^{2\ 7}、必要に応じてR^{5\ 1}およびR^{2\ 7}は、それらが結合する原子と一緒にあって、5員環または6員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、R^{5\ 1}およびR^{2\ 7}が環を形成する場合、R^{5\ 1}はHでない；
- (18) -(CH₂)_pNR^{5\ 1}C(O)N(R^{2\ 7\ a})₂、ここで各R^{2\ 7\ a}は、同じかまたは異なる；

50

(19) - (CH₂)_p N H S O₂ N (R^{5 1})₂、ここで各R^{5 1}は、同じかまたは異なる；

(20) - (CH₂)_p N H C O₂ R^{5 0}；

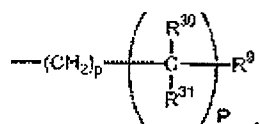
(21) - (CH₂)_p C O₂ R^{5 1}；

(22) - N H R⁹；

(23)

【0172】

【化31】



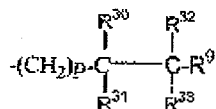
19

ここでR^{3 0}およびR^{3 1}は、同じかまたは異なる、および

(24)

【0173】

【化32】



20

ここでR^{3 0}、R^{3 1}、R^{3 2}およびR^{3 3}は、同じかまたは異なる。

【0174】

最も好ましくは、AおよびBは、独立して以下からなる群から選択される：

(1) - H；

(2) - R⁹；

(3) - R⁹ - C (O) - R⁹；

(4) - R⁹ - C O₂ - R^{9 3}；

(5) - C (O) N H R⁹；

(6) - (CH₂)_p (R⁹)₂、ここで各R⁹は、同じかまたは異なる；

30

(7) - (CH₂)_p C (O) R⁹；

(8) - (CH₂)_p C (O) N (R⁹)₂、ここで各R⁹は、同じかまたは異なる；

(9) - (CH₂)_p C (O) N H (R⁹)；

(10) - (CH₂)_p N R^{5 1} C (O) R^{2 7}、必要に応じてR^{5 1}およびR^{2 7}は、それらが結合する原子と一緒にあって5員環または6員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、R^{5 1}およびR^{2 7}が環を形成する場合、R^{5 1}はHでない；

(12) - (CH₂)_p N R^{5 1} C (O) N R^{2 7}、必要に応じて、R^{5 1}およびR^{2 7}は、それらが結合する原子と一緒にあって5員環または6員環からなるヘテロシクロアルキル環を形成し、但し、R^{5 1}およびR^{2 7}が環を形成する場合、R^{5 1}はHでない；および

40

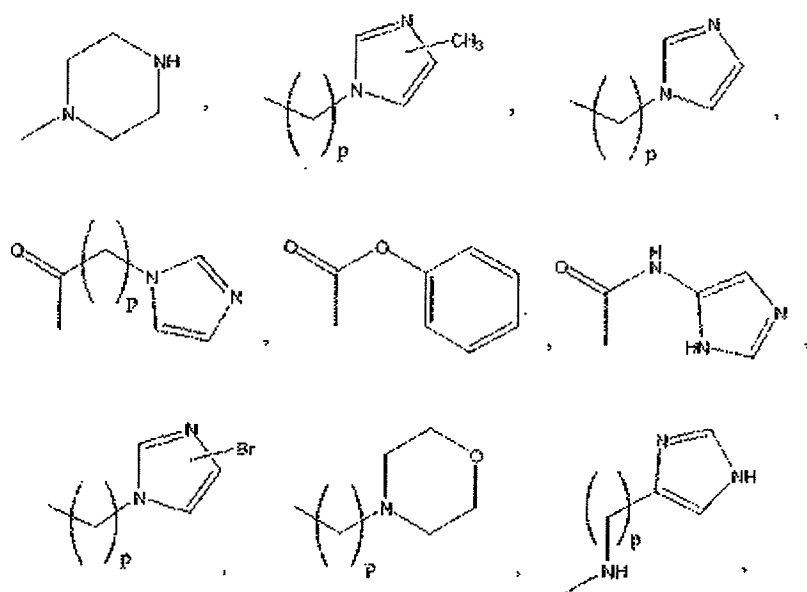
(13) - N H R⁹。

【0175】

AおよびBの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない；

【0176】

【化33-1】

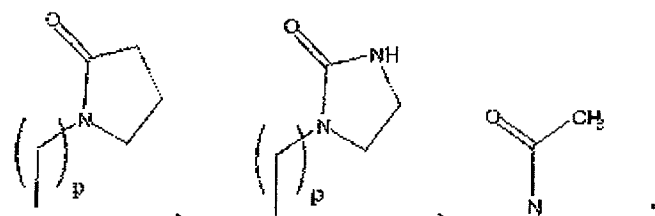


10

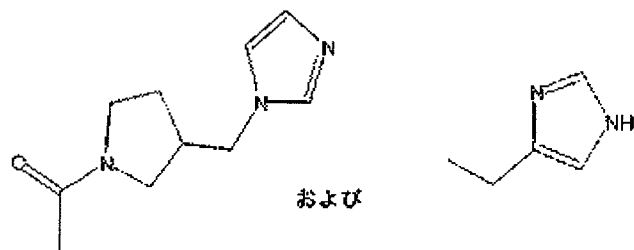
20

【0177】

【化33-2】



30



および

ここでpは0、1、2、3または4である。

【0178】

必要に応じて、C-5と-6との間の結合は、存在し（すなわち、C-5とC-6との間の二重結合）、次いで好ましくは、AまたはBのうちの1つはHであり、そして他はR⁹であり、そして好ましくは、R⁹は、以下からなる群から選択される：

- (1) ヘテロアリール；
- (2) 置換ヘテロアリール；
- (3) アリールアルキル；
- (4) 置換アリールアルキル；
- (5) アリールアルコキシ；
- (6) 置換アリールアルコキシ；
- (7) ヘテロシクロアルキル；
- (8) 置換ヘテロシクロアルキル；

50

- (9) ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (10) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
- (11) ヘテロアリールアルキル；
- (12) 置換ヘテロアリールアルキル；
- (13) アルケニル；
- (14) 置換アルケニル；
- (15) ヘテロアリールアルケニルおよび；
- (16) 置換ヘテロアリールアルケニル、ここで前記置換 R^9 基に対する置換基は、独立して以下からなる群から選択される；

- (1) $-OH$ ；
- (2) $-CO_2 R^{1'4}$ ；
- (3) $-CH_2 OR^{1'4}$ ；
- (4) ハロ；
- (5) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）；
- (6) アミノ；
- (7) トリチル；
- (8) ヘテロシクロアルキル；
- (9) アリールアルキル；
- (10) ヘテロアリールおよび；
- (11) ヘテロアリールアルキル、ここで $R^{1'4}$ 独立して以下からなる群から選択される；Hおよびアルキル；好ましくは、メチルまたはエチル。

[0179]

より好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBは R^9 である。最も好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBは R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される；

- (1) アリールアルキル；
 - (2) 置換アリールアルキル；
 - (3) アリールアルコキシ；
 - (4) 置換アリールアルコキシ；
 - (5) ヘテロシクロアルキル；
 - (6) 置換ヘテロシクロアルキル；
 - (7) ヘテロシクロアルキルアルキル；
 - (8) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；
 - (9) ヘテロアリールアルキル；
 - (10) 置換ヘテロアリールアルキル；
 - (11) アルケニル；
 - (12) 置換アルケニル；
 - (13) ヘテロアリールアルケニルおよび
 - (14) 置換ヘテロアリールアルケニル、
- ここで、前記置換 R^9 基に対する置換基は、独立して以下からなる群から選択される；

- (1) $-OH$ ；
- (2) ハロ（好ましくは、Br）；
- (3) アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチルまたはt-ブチル）；
- (4) アミノおよび
- (5) トリチル。

[0180]

なおより好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBは R^9 であり、ここで R^9 は、以下からなる群から選択される；

- (1) ヘテロシクロアルキルアルキル；

(2) 置換ヘテロシクロアルキルアルキル；

(3) ヘテロアリールアルキルおよび

(4) 置換ヘテロアリールアルキル、

ここで前記置換 R^9 基に対する前記置換基は、同じかまたは異なるアルキル基（例えば、C1-C4アルキル）である。

【0181】

なおより好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBは R^9 であり、ここで R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) ヘテロアリール（C1-C3）アルキルおよび

(2) 置換ヘテロアリール（C1-C3）アルキル、

10

ここで前記置換 R^9 基に対する置換基は、上記で定義される通りである。

【0182】

さらになおより好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBは R^9 であり、ここで R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) ヘテロアリール（C1-C3）アルキル、ヘテロアリール- CH_2 -が好ましい、および

(2) 置換ヘテロアリール（C1-C3）アルキル、置換ヘテロアリール- CH_2 -が好ましい、

ここで前記置換 R^9 基に対する置換基は、1つ以上（例えば、1つ、2つまたは3つ）（1つが好ましい）の同じかまたは異なるアルキル基（例えば、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ ）（ $-CH_3$ が好ましい）から選択される。

20

【0183】

なおより好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBは R^9 であり、ここで、 R^9 は、以下からなる群から選択される：

(1) $-CH_2$ -イミダゾリル；

(2) 置換イミダゾリル- CH_2 -；

(3) $-(CH_2)_2$ -イミダゾリル；

(4) 置換イミダゾリル- $(CH_2)_2$ -；

(5) $-(CH_2)_3$ -イミダゾリル；

(6) 置換イミダゾリル- $(CH_2)_3$ -；

30

(7) $-CH_2$ -ピペラジニルおよび

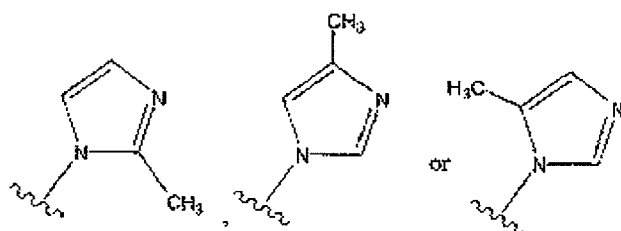
(8) $-CH_2$ -モルフォリニル；

ここで、前記置換 R^9 基に対する置換基は、1つ以上（例えば、1つ、2つまたは3つ）

（1つが好ましい）の同じかまたは異なるアルキル基（例えば、 $-CH_3$ 、 $-C_2H_5$ 、 $-C_3H_7$ ）（ $-CH_3$ が好ましい）から選択される；ここで置換イミダゾリル基は、以下：

【0184】

【化34】

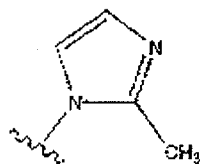


40

が好ましく、以下

【0185】

【化35】



が、最も好ましい。

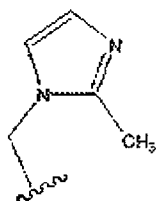
【0186】

10

なおより好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AはHであり、そしてBはR⁹であり、ここでR⁹は、置換イミダゾリル-CH₂-であり、以下

【0187】

【化36】



20

が好ましい。

【0188】

BがHであり、そしてAがR⁹であり、かつC-5とC-6との間に二重結合が存在する場合、AについてのR⁹基は、Bについての上記のものである。

【0189】

必要に応じて、C-5とC-6との間の結合が存在しない（すなわちC-5とC-6との間に単結合が存在する）場合、各Aおよび各Bは、独立して選択され、そして必要に応じて結合が存在する場合、AおよびBの定義は、上記のものと同じであり、但し、C-5とC-6との間に単結合が存在する場合、次いで、A置換基の2つのうちの1つまたはB置換基の2つのうちの1つは、Hである（すなわち、C-5とC-6との間に単結合が存在する場合、置換基（A、A、BおよびB）の4つのうちの1つは、Hであるべきである）。

30

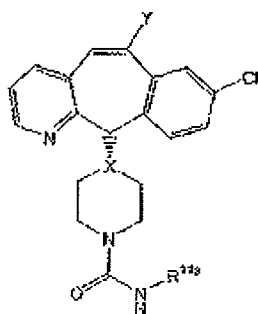
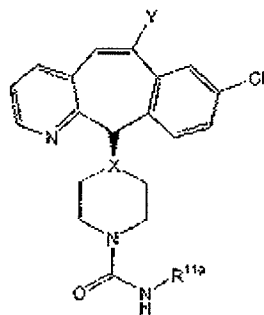
【0190】

好ましくは、C-5とC-6との間に二重結合が存在する

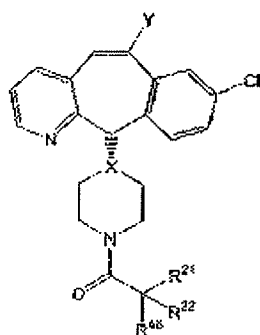
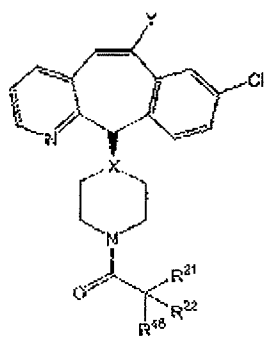
C-11 R-およびS-立体化学を有する本発明の化合物としては、以下が挙げられる：

【0191】

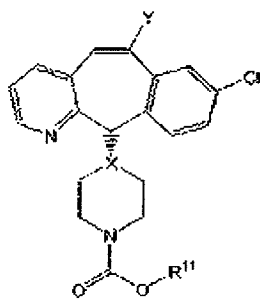
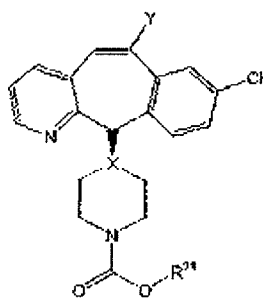
【化 3 7 - 1】



10



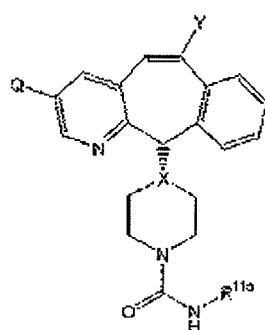
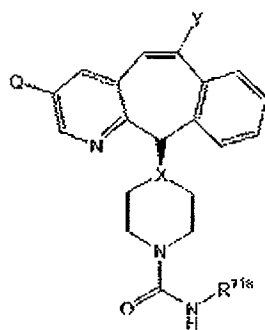
20



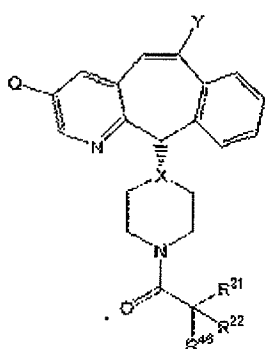
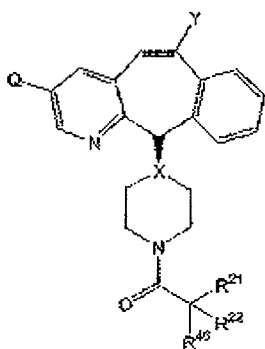
30

【0192】

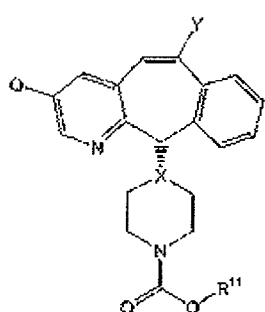
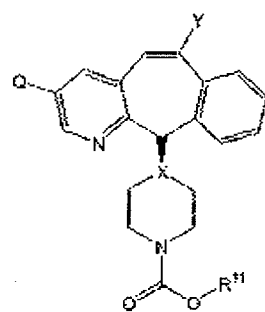
【化37-2】



10



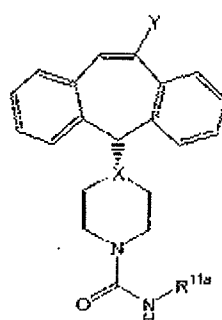
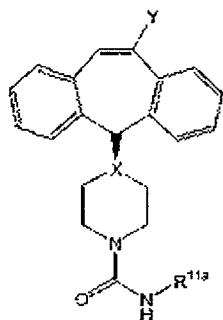
20



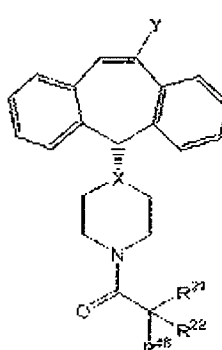
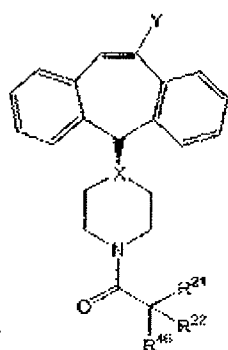
30

【0193】

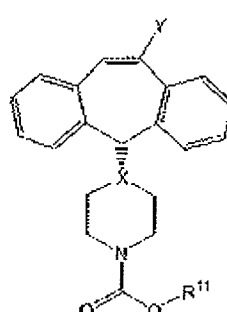
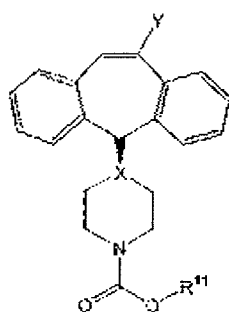
【化37-3】



10



20



30

ここで、X=NまたはC；Q=BrまたはCl；Y=アルキル、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキル。

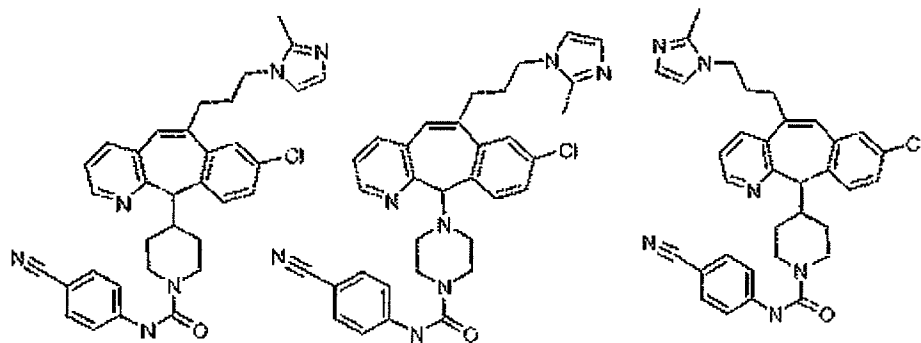
【0194】

本発明において使用可能な化合物としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

【0195】

40

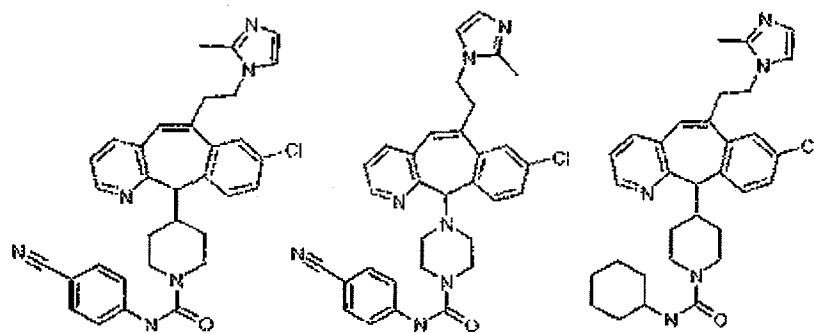
【化 3 8 - 1】



(139)

(628)

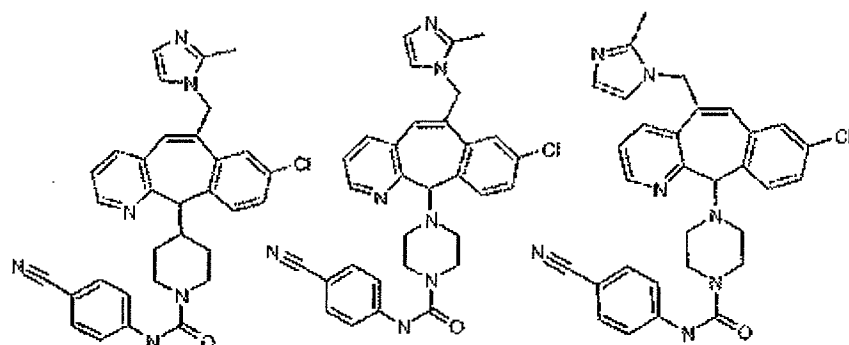
(699)



(326)

(644)

(332)



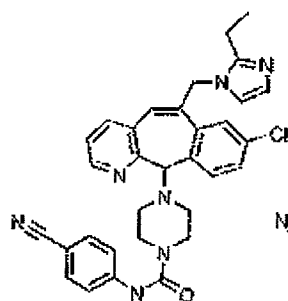
(362a)

(372)

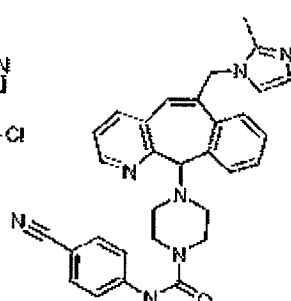
(230)

【0 1 9 6】

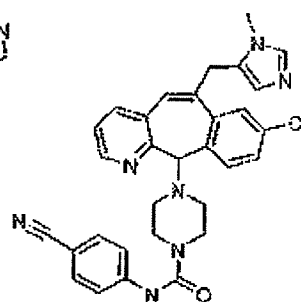
【化 3 8 - 2】



(376)

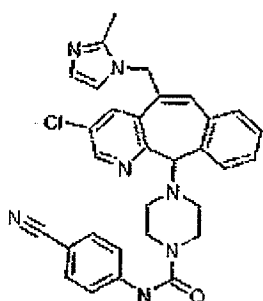


(690)

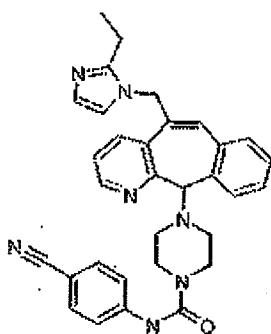


(784)

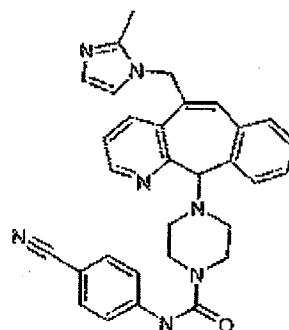
10



(684)

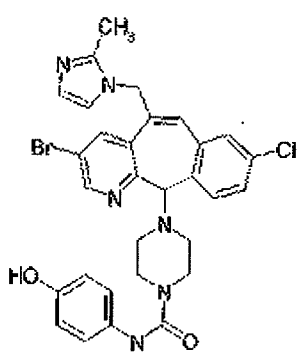


(688)

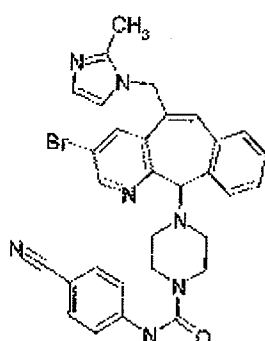


(686)

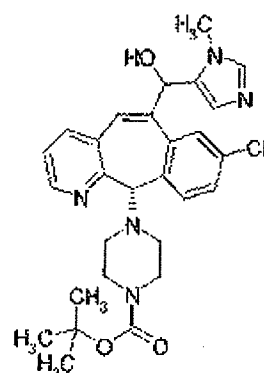
20



(683.2)



(877)

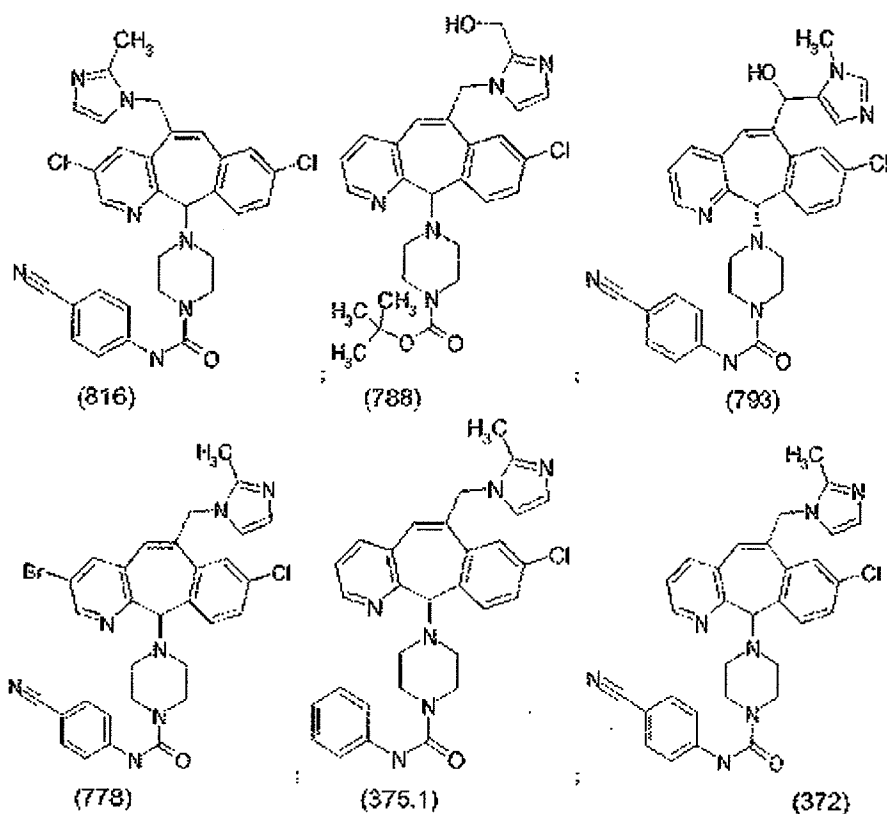


(790)

30

【0197】

【化38-3】



10

20

【0198】

環系に引いた線は、示された結合が、任意の置換可能な環の炭素原子に結合され得ることを示す。

【0199】

本発明の特定の化合物は、異なる異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体）形態中に存在し得る。本発明は、純粋な形態および混合物（ラセミ混合物を含む）の両方における全てのこのような異性体を考慮する。エノール形態もまた含まれる。

30

【0200】

特定の三環式化合物は、天然で酸性である（例えば、カルボキシルまたはフェノールのヒドロキシル基を保有するこれらの化合物）。これらの化合物は、薬学的に受容可能な塩を形成し得る。このような塩の例としては、以下が挙げられる：ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、金塩および銀塩。薬学的に受容可能なアミン（例えば、アンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、N-メチルグルカミンなど）と形成される塩もまた考慮される。

40

【0201】

特定の塩基性の三環式化合物はまた、薬学的に受容可能な塩（例えば、酸付加塩）を形成する。例えば、ピリド-窒素原子は、強酸を有する塩を形成し得るが、アミノ酸基のような塩基性置換基を有する化合物はまた、弱酸を有する塩を形成する。塩形成のための適切な酸の例は、以下である：塩酸、硫酸、リン酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、マロン酸、サリチル酸、リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、アスコルビン酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、および当業者に周知の他のミネラルおよびカルボン酸。塩は、十分な量の所望の酸と遊離塩基形態とを接触し、通常の様式において塩を生成することによって調製する。遊離塩基形態は、適切な薄い塩基性水溶液（例えば、薄

50

いNaOH溶液、炭酸カリウム、アンモニアおよび重炭酸ナトリウム)を用いて塩を処理することによって再生され得る。遊離塩基形態は、いくらかの特定の物理学的特性(例えば、極性溶媒における溶解性)がそれぞれのそれらの塩形態と異なるが、酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的のためのそれぞれのそれらの遊離塩基形態と他ならず等価物である。

【0202】

全てのこのような酸性塩および塩基性塩は、本発明の範囲内の薬学的に受容可能な塩であることを意図され、そして全ての酸性塩および塩基性塩は、本発明の目的に一致する化合物の遊離形態と考慮された等価物である。

【0203】

式1、0の化合物は、不溶性形態ならびに溶媒和物形態(例えば、水和物を含む)(例えば、半水和物)で存在し得る。一般的に、薬学的に受容可能な溶媒(例えば、水、エタノールなど)を有する溶媒和物形態は、本発明の目的の不溶性形態と等価物である。

【0204】

(一般的な調製スキーム)

以下のプロセスを使用して、本発明の化合物を生成し得る。

【0205】

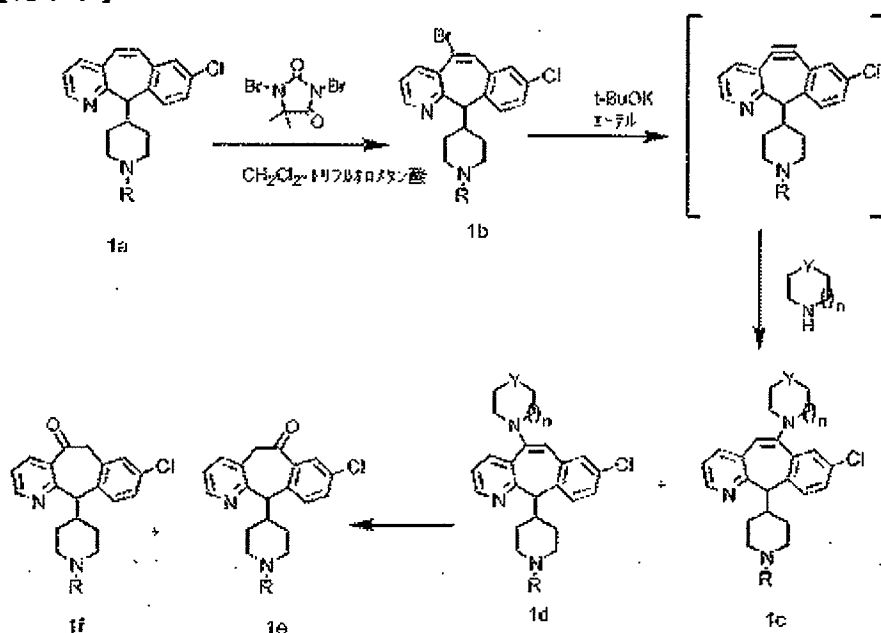
(ピリジル三環式化合物)

当業者は、式1によって示される本発明の化合物は、以下のスキームによって調製され得ることを理解し、ここでa、b、cまたはdのうちの1つは、NまたはN⁺-O⁻である

(スキーム1:)

【0206】

【化39】

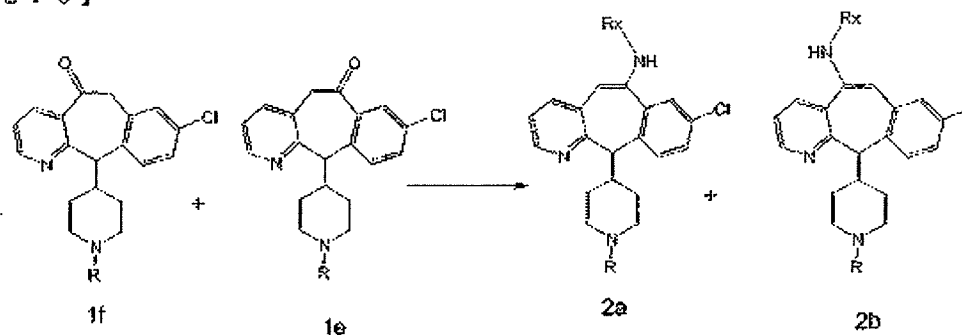


5-ブromo三環式化合物1bの合成は、橋頭(bridgehead)のオレフィン1a(J. Med. Chem. (1998), 41, 1561-1567)で始まり、これを、トリフルオロメタン酸媒体中のジブromジメチルヒダントインで処理する。適切な二級アミンの存在下で、カリウムt-ブトキシドで臭化ビニルの処理によって、5-置換エナミン付加物および6-置換エナミン付加物を得る。YがNHである場合(ピペラジンの場合)、アシル化、スルホニル化およびアミド形成は、標準的な手順を使用して行われ得る。適切な温度にて、HCl(水溶液)でのこれらのアミン付加物の処理によって、5-アザケトンおよび6-アザケトン(それぞれ、1fおよび1e)の形成を生じる。

(スキーム 2)

【0207】

【化40】



10

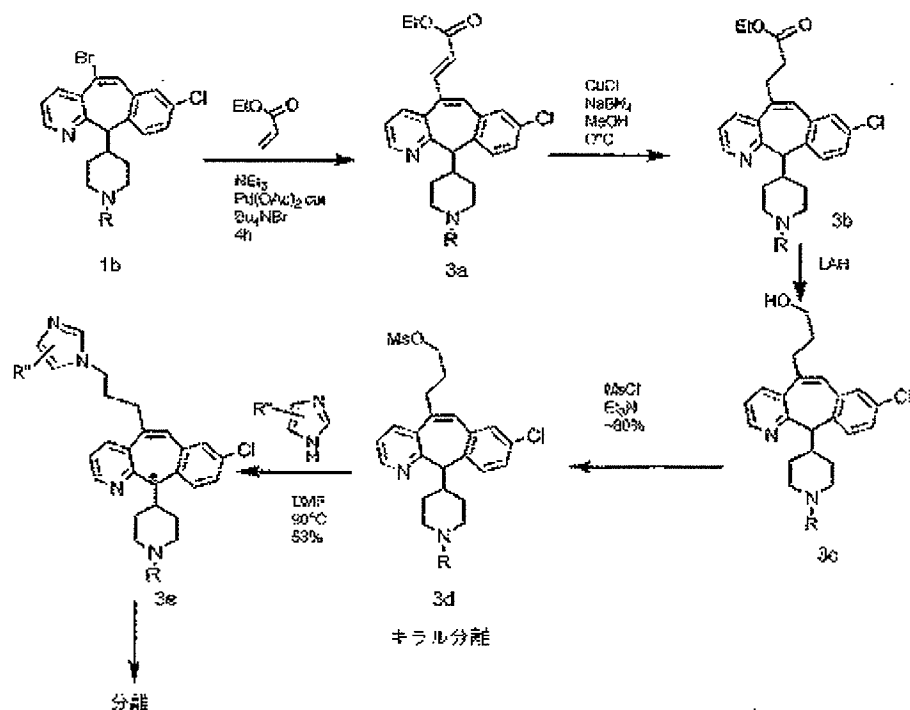
二級エナミンが必要とされる場合、1f アザケトンおよび1e アザケトンからの合成は、スキーム 2において要約されるように利用される。従って、適切なケトンおよびアミンを、Dean Stark装置中で、p-トルエンスルホン酸の存在下、トルエン中で還流した。

(スキーム 3：)

【0208】

【化41】

20



30

40

3-炭素空間アナログの合成を、スキーム 3に要約されるように調製し得る。従って、アクリル酸エテルを使用して、そして Pd^0 によって触媒される Heck 型反応に三環式臭化ビニル 1b を供することによって、 α - β 不飽和エステル 3a を得る。結合体化した二重結合の還元を、塩化銅-水素化ホウ素ナトリウム還元剤を使用して行った。エステルを、重水素化リチウムアルミニウムを使用してアルコールにさらに還元した。適切な非プロトン性の溶媒中で、メタン塩化スルホニルでのアルコールの処理によって、次いで適切なナトリウム塩での置換によって、所望のイミダゾール標的を生じる。多くの場合において、異性体の分離をこの時点で実施した。3e の R 基が BOC 基であった場合、HCl-

50

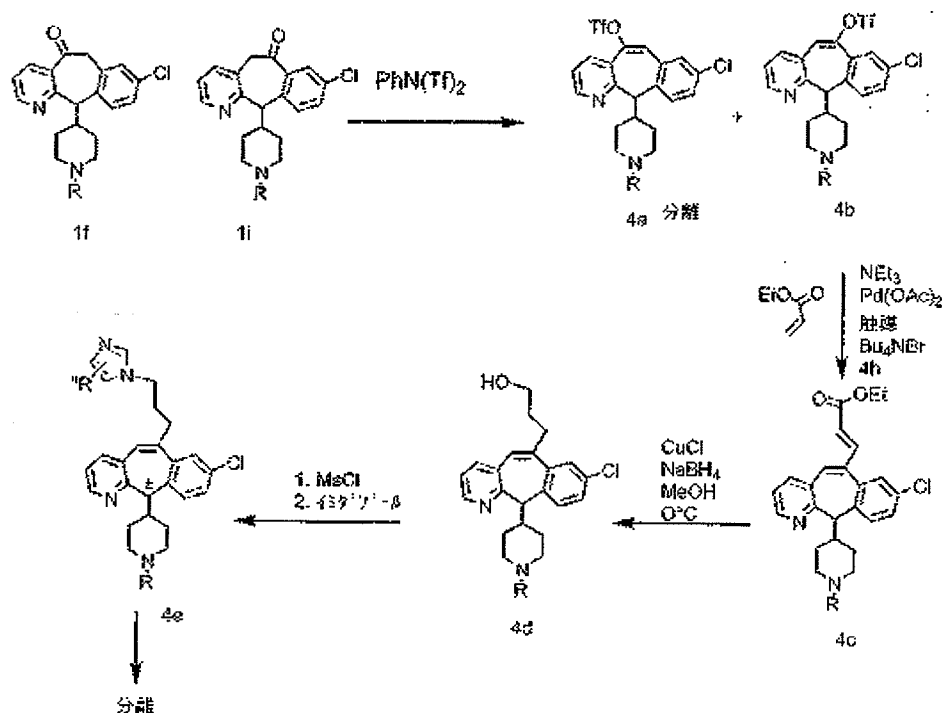
ジオキサンを使用する脱保護は、アミンのヒドロクロライド塩を与えた。標準的な化学反応を使用して、これらのアミンを、尿素、カルバメート、スルホンアミドおよびアミドに変換した。

【0209】

(スキーム4：6-置換炭素アナログの調製)

【0210】

【化42】



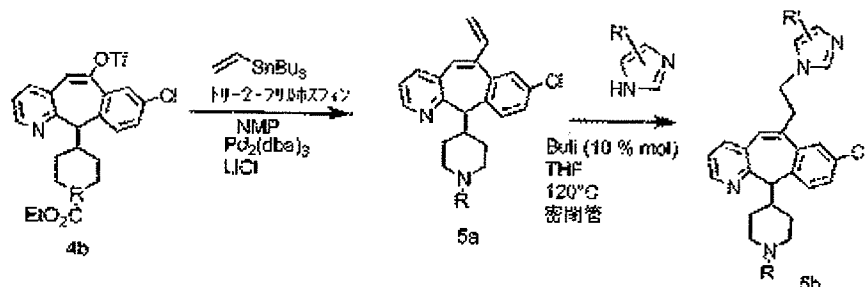
6-置換3-炭素空間イミダゾール化合物の調製を、スキーム4に要約されるように行った。ケトン1fおよび1iの混合物を、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミドで処理し、5-三環式トリフレート化合物および6-三環式トリフレート化合物の分離可能な混合物を得た。6-トリレート付加物を、スキーム3で要約される5-プロモ三環式化合物について記載されるのと同様のプロトコルを使用して、所望の3-炭素空間アナログに変換した。

【0211】

(スキーム5：2-炭素空間アナログの合成)

【0212】

【化43】



2つの炭素空間アナログを、スキーム5に要約されるように調製した。従って、トリフレート4bを、適切なPd⁰によって触媒されたスズ酸トリブチルビニルと反応すること

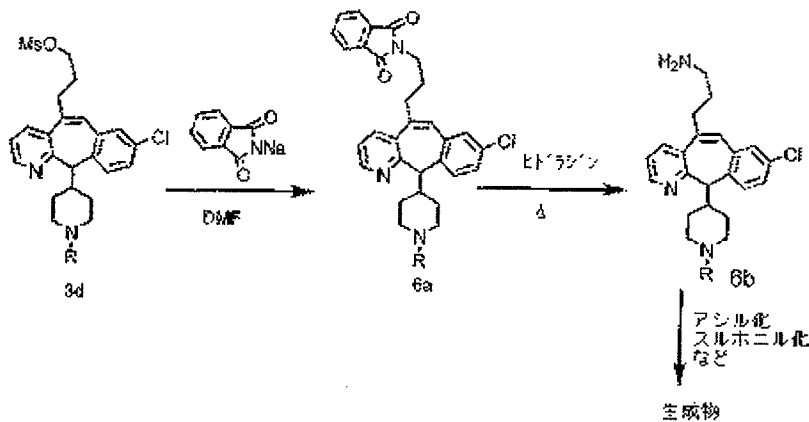
によって Stillie 化学に供し、三環式ビニル化合物 5 b を得た。2-炭素空間化合物を、密封した管中で BuLi-THF で先に処理した適切なイミダゾールで三環式化合物を処理することによって得、これを、120℃で還流した。さらに、官能基化 (functionalization) を、前記のように行った。スベラン (suberane) 化合物を、同様の方法で調製した。

【0213】

(スキーム 6:)

【0214】

【化 4 4】



10

20

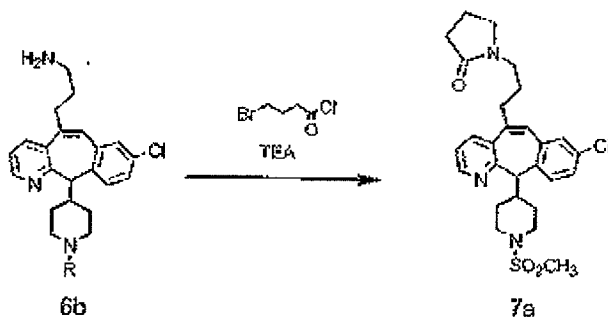
スキーム 6 は、メシレートのフタルイミド置換、次いで、フタルイミド部分のヒダジン (hydrazine) 加水分解によるアミン 6 b の作製方法を図示する。アミン 6 b を、アシル、スルホニル、カルバモイルおよび尿素の官能性を有する標的に変換し得る。

【0215】

(スキーム 7:)

【0216】

【化 4 5】



30

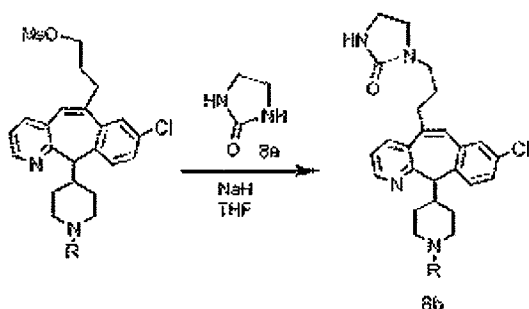
ラクタム 7 a を、スキーム 7 に要約されるようにプロモブタノイル酸クロリド (bromobutanoyl acid chloride) と反応することによってアミン 6 b から調製し得る。

(スキーム 8: 環状尿素の調製)

【0217】

40

【化46】



10

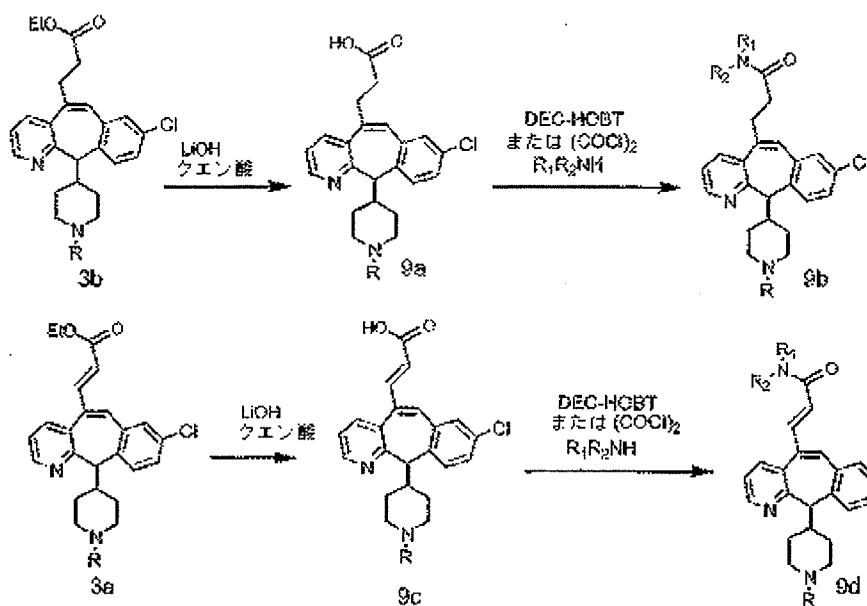
環状尿素を、スキーム8に要約されるように環状尿素8aの塩で処理することによって上で示されるメシレートから調製し得る。

【0218】

(スキーム9：5-置換プロパン酸誘導体の調製)

【0219】

【化47】



20

30

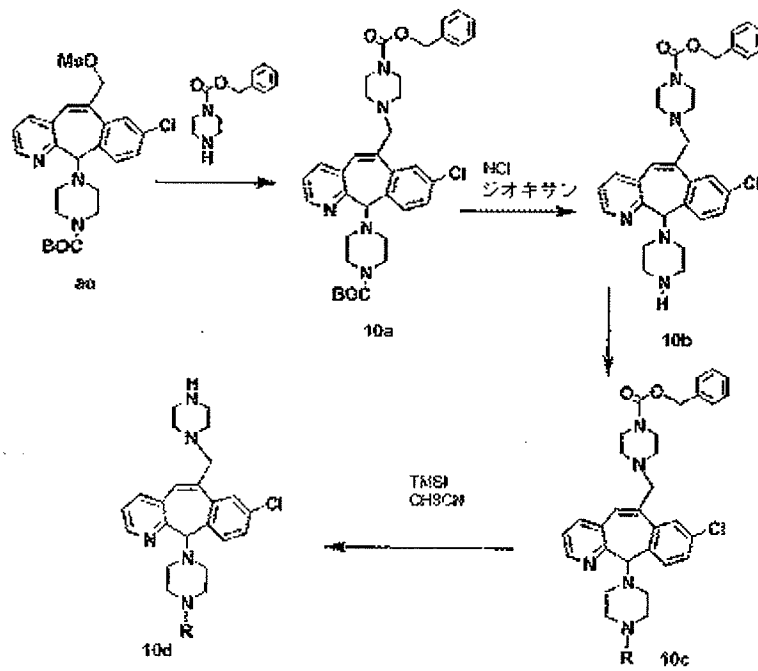
3-炭素空間カルボン酸9aおよび9cからのアミドを、DEC-HOBT媒介プロトコルまたは適切な酸塩化物からのいずれかを使用して、スキーム10に要約されるように調製し得る。

(スキーム10：)

40

【0220】

【化 4 8】



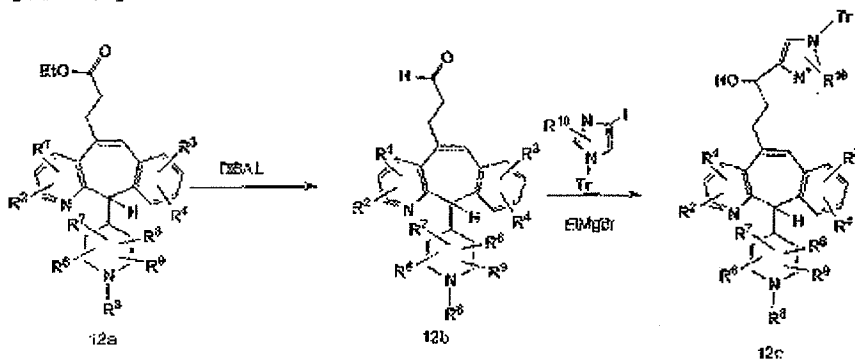
橋頭から離れたピペラジン化合物の調製は、CBZ保護ピペラジンと反応されるメシレート a a から開始する。次いで、BOC基を除去し、そして得られたアミン 10 c を適切に官能基化する。ピペラジンからのCBZ基の除去を、TMSIで行う。

【0 2 2 1】

(スキーム 1 1 : C-置換イミダゾール-3-メチレン-ピペリジン)

【0 2 2 2】

【化 4 9】



【0 2 2 3】

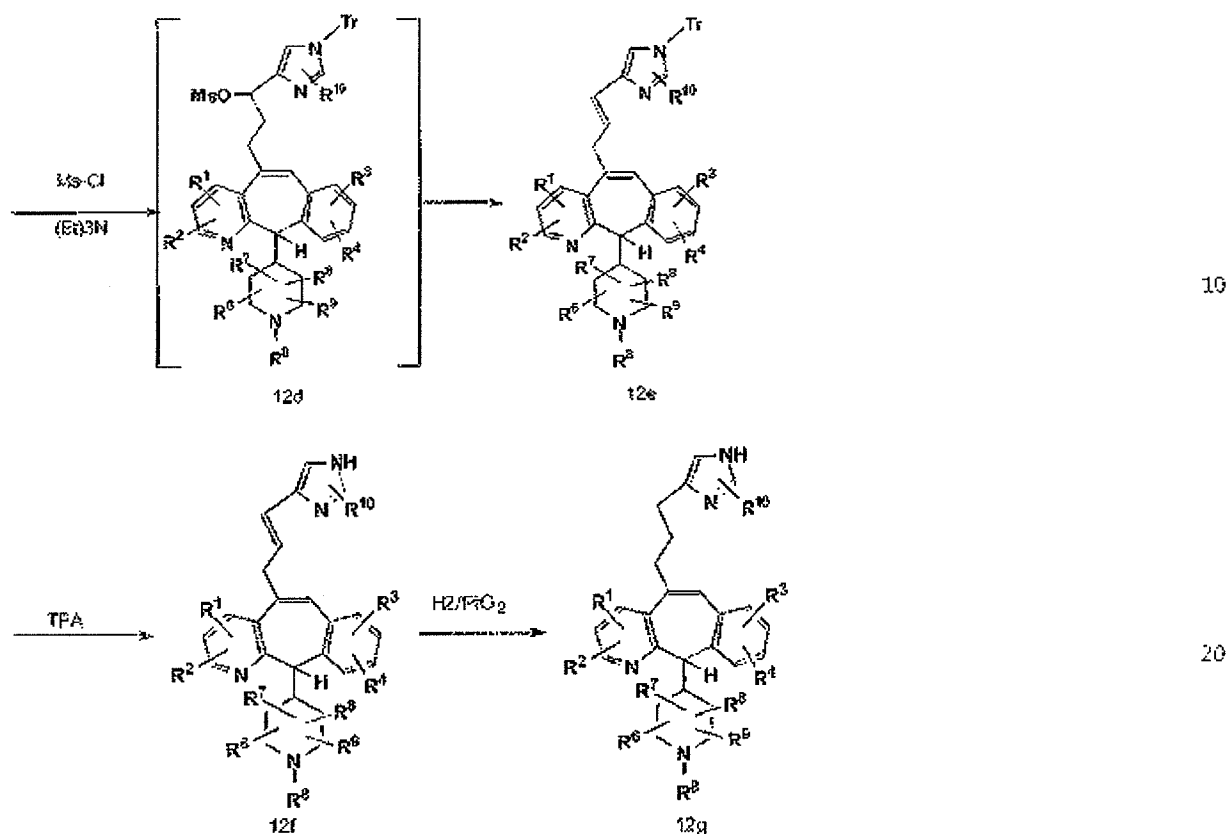
10

20

30

40

【化50】



化合物 12 a を、不活性溶媒（例えば、トルエンまたはテトラヒドロフラン）中で D I
E M A L で還元し、酸性ワークアップの後、12 b を得る。溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、臭化エチルマグネシウムの存在下、周囲温度にて、適切に置換されそしてトリチル
化されたヨウ化イミダゾールでの 12 b の処理により、付加物 12 c を得る。塩化メタン 30
スルホニル、p-トルエンスルホニルクロリドまたは塩化チオニルを使用して、ヒドロキ
シル基から適切な脱離基（例えば、メシレート、トシレートまたはハライド）に変換する
ことによってヒドロキシル基を除去し、次いで適切な塩基（例えば、トリエチルアミン）
を使用して脱離することによって、12 e を得る。酸（例えば、トリフルオロ酢酸または
塩酸）でのトリチル基の除去により、二重結合化合物 12 f を得、次いで、これを適切な
触媒（例えば、酸化白金）を使用して、1~55 p s i の水素下で、適切な溶媒（例えば
、エタノール）中で水素化し、所望の生成物 12 g を得た。

【0224】

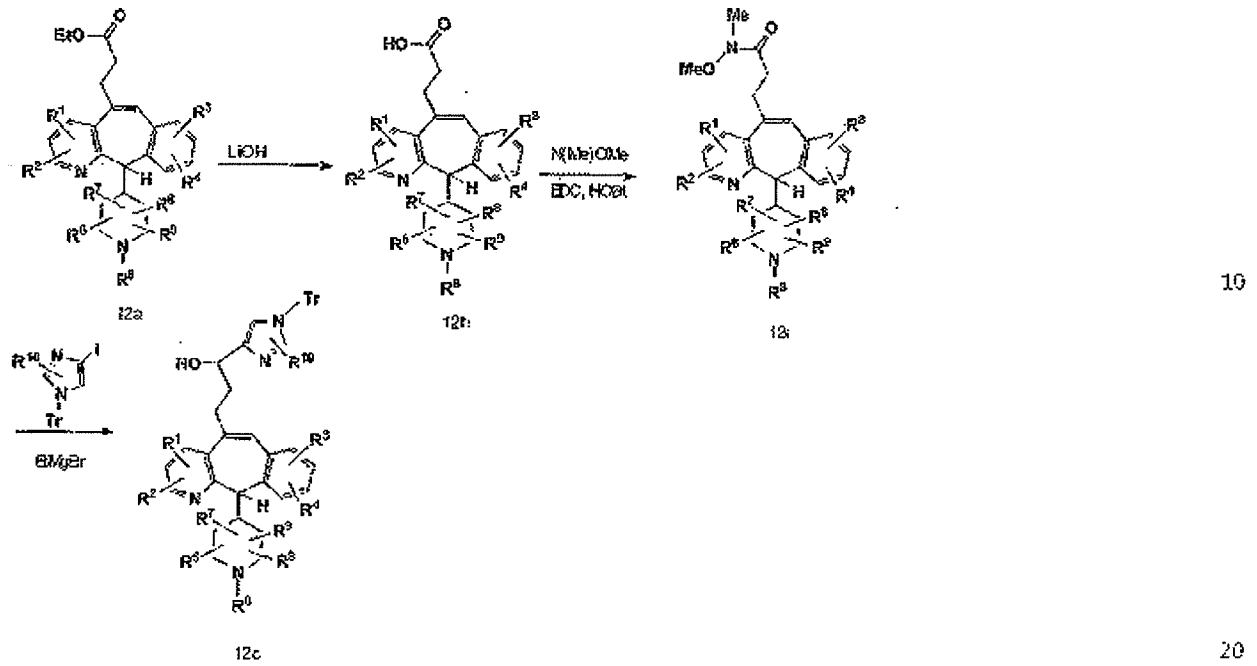
あるいは、エステル 12 a を、適切な塩基（例えば、水酸化リチウム）でけん化し、酸
12 h を得ることができる。酸 12 h から「Weinreb アミド」に変換し、次いで、 40
臭化エチルマグネシウムの存在下、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中、周囲温度にて、
適切に置換されそしてトリチル化されたヨウ化イミダゾールと反応させることによって、
付加物 12 c を得る（以下のスキーム 12 に示される）。

【0225】

（スキーム 12 :）

【0226】

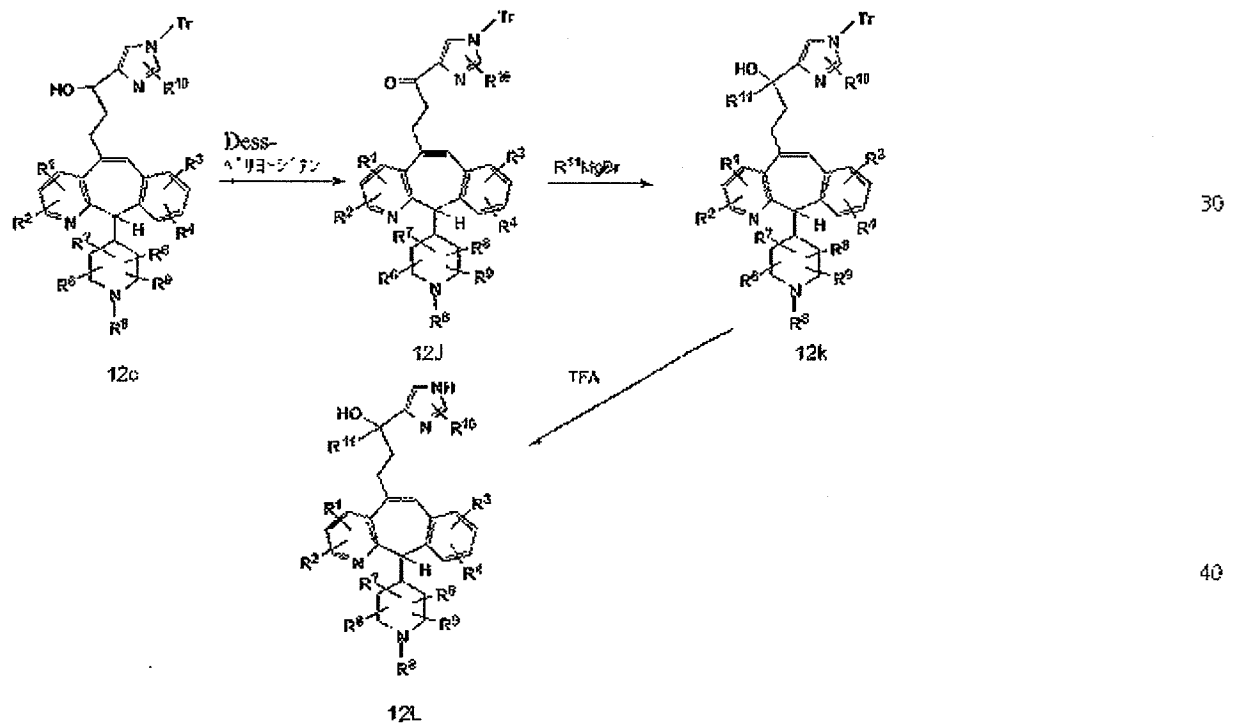
【化51】



(スキーム12a)

【0227】

【化52】



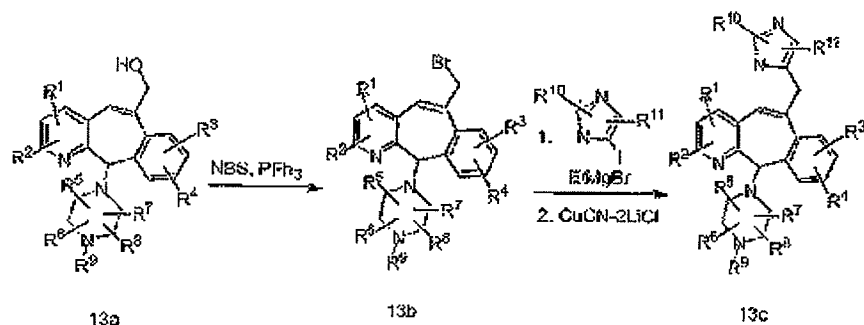
12L型化合物を、上記のように調製した。ヒドロキシル化合物12Cの酸化を、Dess Martinペリヨージナンで達成し、12jを得る。グリニャール試薬との反応により、12kを得る。トリチル基を上記の標準的な条件下で除去し、所望の化合物12Lを得る。

【0228】

(スキーム 13: C-置換イミダゾール単一橋頭化合物)

【0229】

【化53】



10

単一メチレン橋頭C-イミダゾール誘導体(13c)は、上で示したようにして、調製した。化合物13aを、まず、臭化物13bに変換した。化合物13bをC-イミダゾール銅塩(これは、対応するヨードイミダゾールから調製した)で処理すると、付加物13cが得られた。

【0230】

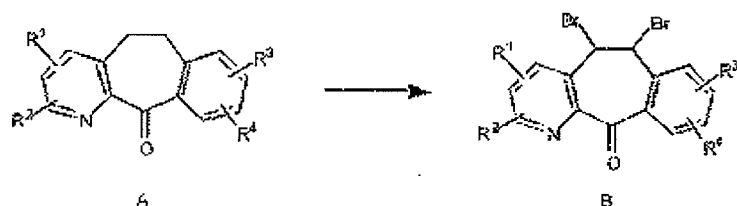
(スキーム 14: 1メチレンピペラジンの調製)

20

ケトンAを、溶媒(例えば、ジクロロメタン)中にて、高温(例えば、80~100℃)で、少量の活性化剤(例えば、過酸化ベンゾイル)と共に、臭素化試薬(例えば、NBS)で臭素化して、ジブロモ化合物Bを得る。

【0231】

【化54】



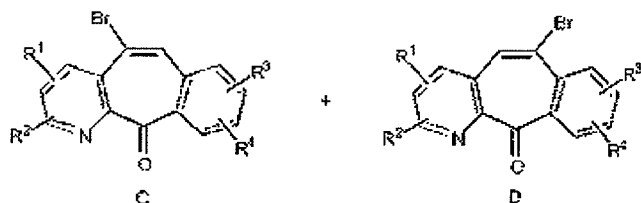
30

ジブロモ化合物Bを、溶媒(例えば、ジクロロメタン)中にて、0℃~室温の温度で、塩基(例えば、DBU)と反応させて、臭化ビニルCおよびDを得る。これらの臭化ビニルを、クロマトグラフィー(例えば、溶媒混合物(例えば、酢酸エチルおよびヘキサン))を使用するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーで分離する。あるいは、臭化ビニルCおよびDは、溶媒(例えば、ジクロロメタン)から結晶化することにより、分離できる。

【0232】

40

【化55】



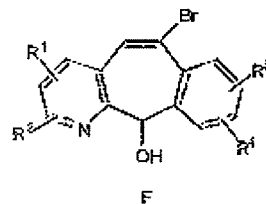
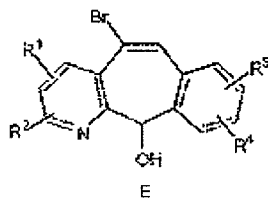
分離した臭化ビニルCおよびDのケトン基を、溶媒(例えば、メタノールまたはエタノール)中にて、0℃~室温の温度で、還元剤(NaBH₄)で対応するアルコールEおよ

50

びFに還元する。

【0233】

【化56】

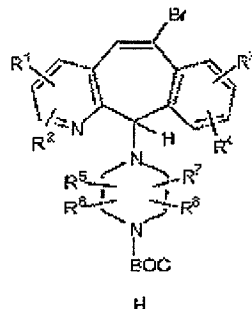
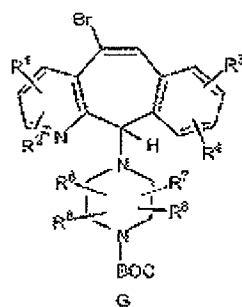


19

EおよびFの得られたアルコールの官能基を、塩基（例えば、2, 6-ルチジン）を含有する溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、その反応を0℃～室温で実行して、SOCl₂のような試薬で、脱離基（例えば、例えば、ハロゲン化物）に変換する。得られた中間体ハロゲン化物を、精製することなく、溶媒（例えば、ジクロロメタン）中にて、室温で、ピペラジンまたは保護ピペラジン（BOC-ピペラジン）と反応させて、中間体GおよびHを得る。

【0234】

【化57】



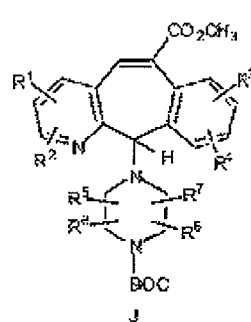
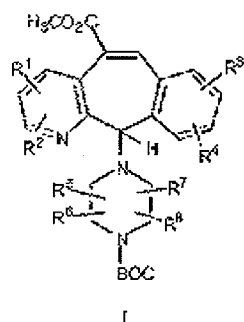
20

30

これらのハロゲン化ビニル中間体を、約100 psiの圧力下にて、80℃～100℃の温度で、パラジウム触媒（例えば、PdCl₂ およびトリフェニルホスフィン）を使用して、トルエン（これは、DBUおよびアルコール（例えば、メタノール）を含有する）中にて、COガスでカルボニル化する。もしメタノールを使用するなら、メチルエステルIおよびJが得られる。

【0235】

【化58】



40

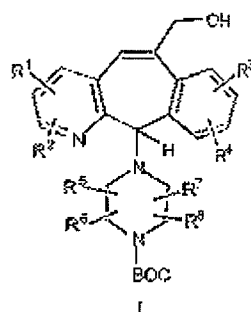
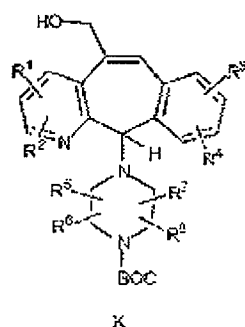
IおよびJのエステル官能基を、KおよびLのヒドロキシメチル官能基に還元する。これは、まず、その保護BOC基をTFAまたはHCl-ジオキサンで除去することにより 50

、次いで、還元剤（例えば、DIBAL-H）で還元することにより、続いて、ジ第三級ブチルジカーボネートでBOC基を再導入することにより、直接的に得ることができる。あるいは、このエステル官能基をLiOHおよび水で加水分解し、続いて、クエン酸で中和する。次いで、得られたカルボン酸を、容易に還元される官能基（例えば、混合無水物またはアシルイミダゾール）に変換する。これは、得られた炭素環酸をクロロホルムと反応させて混合無水物を形成するか、またはカルボンジイミダゾールと反応させてアシルイミダゾールを形成することにより、なされる（Synlett, (1995), 839）。得られた活性化炭素環酸を、溶媒（例えば、メタノール、エタノールまたは水性THF）中にて、NaBH₄で還元する。

【0236】

10

【化59】

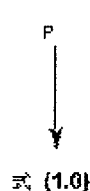
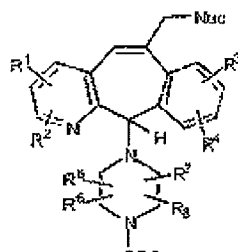
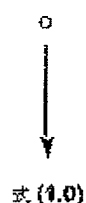
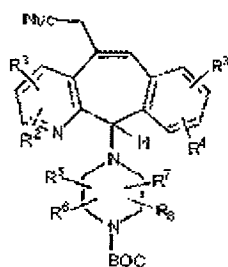


20

KおよびLのヒドロキシ官能基を、塩基（例えば、ジエチルアミン）を含有するジクロロメタン中にて適切な塩化スルホニルと反応させることにより、脱離基（例えば、メタンスルホネートまたはアリールスルホネート（例えば、トシレート））に変換する。これらのスルホネート脱離基は、求核試薬（例えば、アミン）で置換できる。この求核試薬はまた、塩基性複素環（例えば、イミダゾールまたは置換イミダゾール）であり得る。イミダゾールの場合、そのイミダゾールのアニオンを、まず、DMF中にて、NaHで形成し、次いで、上記スルホネートと反応させる。このスルホネートを求核試薬で置換すると、O 30 およびPが得られ、これらは、当該技術分野で周知の方法によって、まず、そのBOC保護基を除去することにより、次いで、得られたアミン上で所望のアミド、尿素、カーバメートまたはスルホンアミドを形成することにより、本発明の化合物1、0に変換できる。

【0237】

【化60】

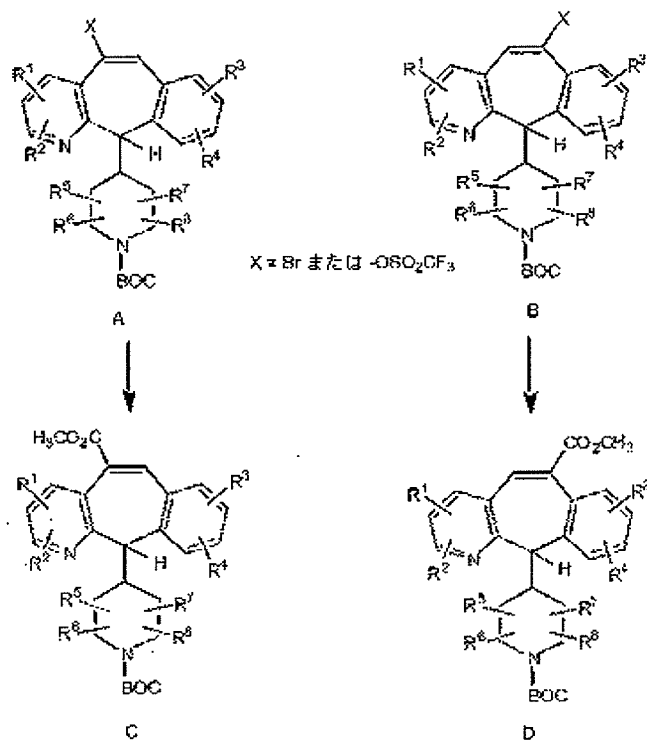


40

(スキーム 15 : 1 メチレンピペリデンの調製)

【0238】

【化61】



19

20

ハロゲン化ビニルまたはビニルトリフレート中間体AおよびB（他の一般スキームで記述する）を、約100 psiの圧力下にて、80℃～100℃の温度で、パラジウム触媒（例えば、 PdCl_2 およびトリフェニルホスフィン）を使用して、トルエン（これは、DBUおよびアルコール（例えば、メタノール）を含有する）中にて、COガスでカルボニル化する。もしメタノールを使用するなら、メチルエステルCおよびDが得られる。中
 間体CおよびDを、メチレンピペラジンについての一般スキームにおける中間体IおよびJのように反応させて、本発明の式1、0の化合物を得る。

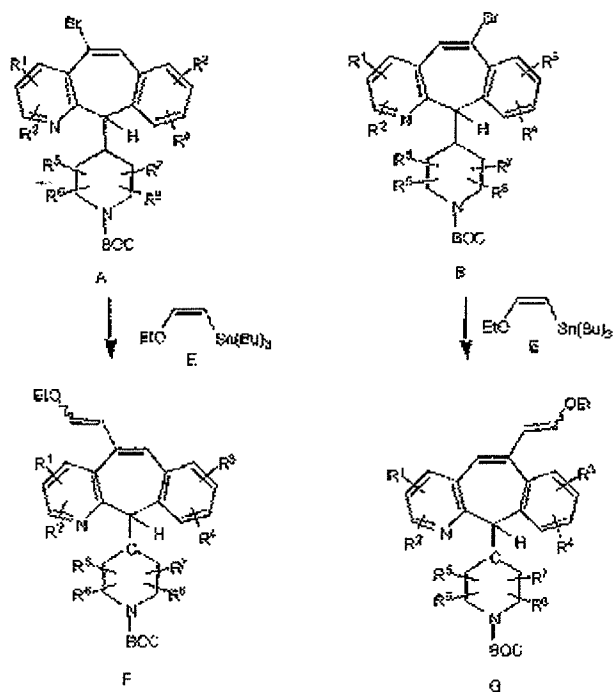
30

【0239】

(スキーム 15 a)

【0240】

【化62】



19

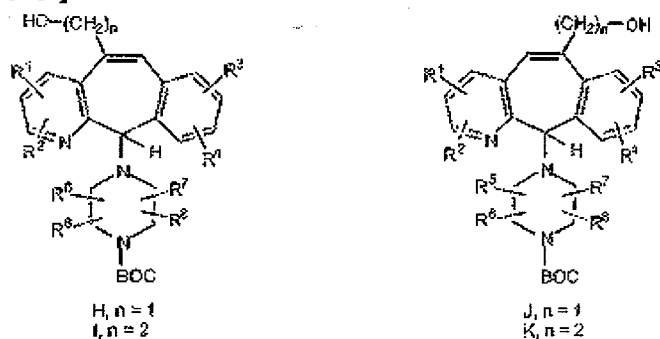
20

あるいは、中間体AおよびBは、Tetrahedron, (1991), 47, 1877で記述されているように、 PdCl_2 の存在下にて、スズビニルエーテルEと反応されて、ビニルエーテルFおよびGを得ることができる(スキーム15a)。NMRによりアルデヒドが見えるまで(少なくとも2週間)、FおよびGを放置し、次いで、J. Chem. Soc., Perkin Trans., (1984), 1069およびTet. Lett., (1988), 6331で記述されているように、 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 、KIに続いて、 NaBH_4 と反応させて、H、IおよびJ、Kの混合物を得る。中間体HおよびJを分離し、そして1メチレンピペラジンについての一般スキームで、中間体KおよびLのように反応させて、本発明の式1、0の化合物を得る。

30

【0241】

【化63】

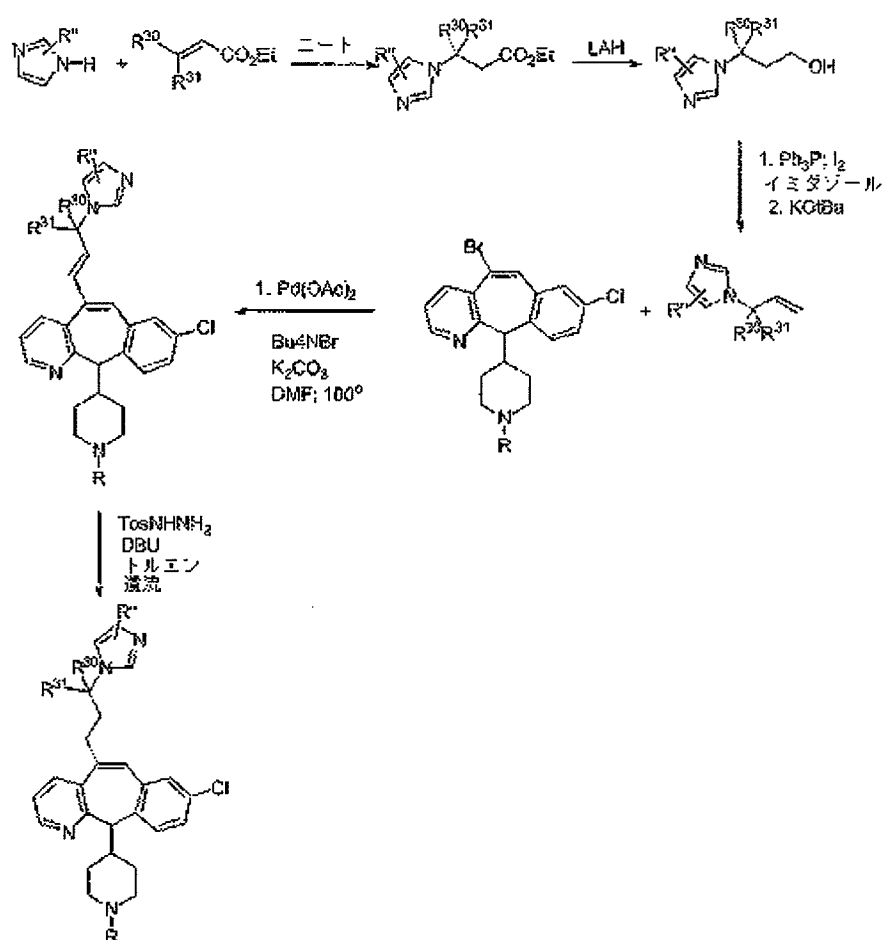


40

(スキーム16：メチレン鎖の分枝)

【0242】

【化 6 4】



10

20

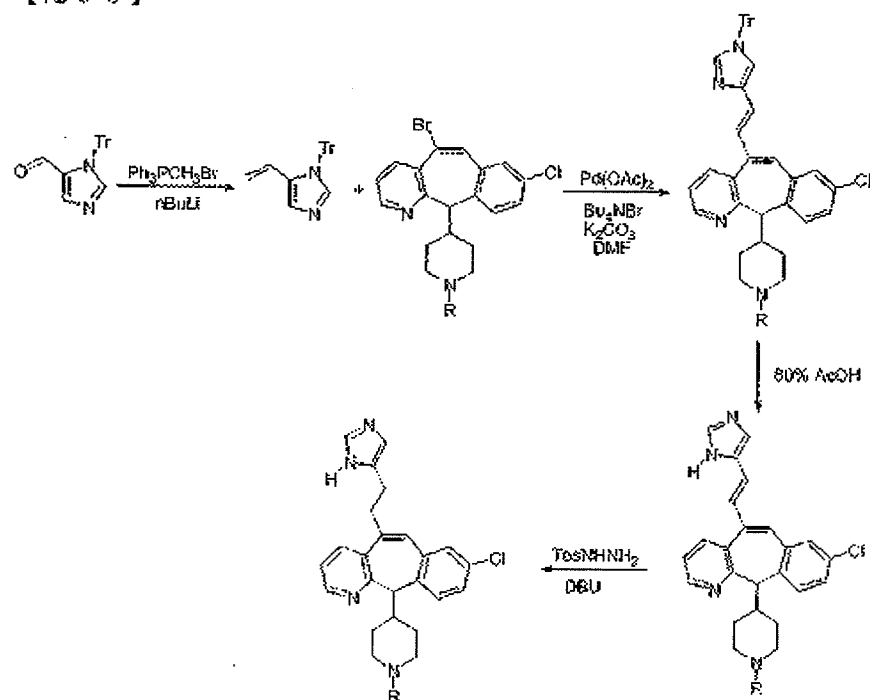
鎖に沿って置換した化合物は、置換アクリル酸エチル誘導体で出発して、合成できる。そのオレフィンを横切ってイミダゾールを付加したのに続いて、還元すると、末端アルケンが得られ、これは、ヘック反応条件下にて、適切な置換した臭化ビニルに付加できる。その二置換オレフィンを選択的に還元すると、その飽和誘導体を得られる（スキーム 16）。

【0 2 4 3】

(スキーム 17：C-結合イミダゾール)

【0 2 4 4】

【化 6 5】



10

20

これらのC-結合イミダゾールの合成は、適切に置換したビニルイミダゾールを適切な臭化ビニルでハック反応することにより、進行する。得られた二置換オレフィンを選択的に還元すると、標的化合物が得られる。異なるN-置換イミダゾールを使って、類似の手順が実行でき、N-アルキルイミダゾール誘導体が得られる（スキーム17）。

【0245】

（スベリル化合物）

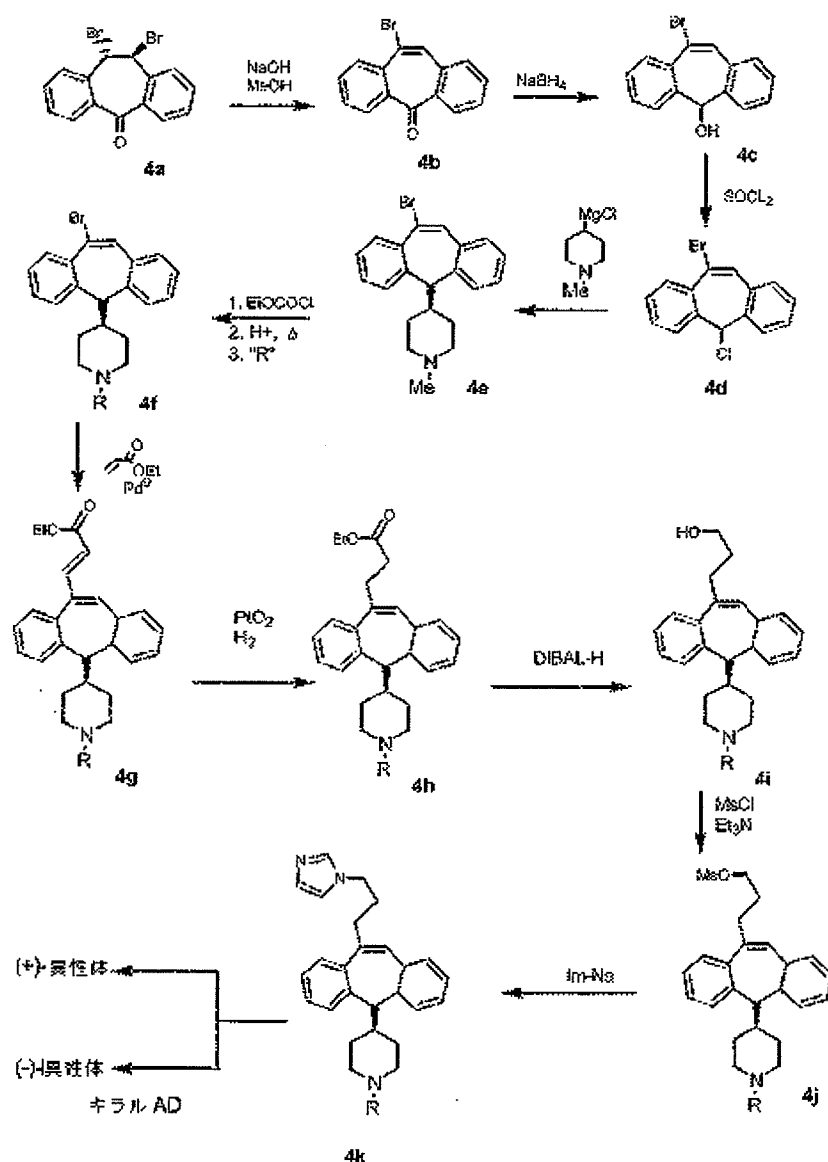
当業者は式1、0により表わされる本発明の化合物（ここで、a、b、cまたはdは、Cである）は、以下のスキームに従って、調製できることを理解する：

（スキーム18：スベリル類似物の調製）

30

【0246】

【化 6 6】



Rupardら (J. Med. Chem. 1989, 32, 2261-2268) により記述されたようにして、三環式臭化ビニルアザケトン 4b を調製した。アルコール 4c へのケトンの還元は、 NaBH_4 で実行した。このアルコールを塩化物 4d に変換し、次いで、N-メチルピペリジングリニャール試薬で処理して、ピペリジン誘導体 4e を得た。クロロギ酸エチルで脱メチル化を行い、続いて、酸加水分解し、引き続いて、誘導体化 (例えば、スルホニル化、アシル化およびカルボミル化 (carbonylation) など) した。そのスベラン三環式橋頭上に 3-炭素置換イミダゾール部分を備えた化合物の調製は、スキーム 3 で記述した方法と類似の方法で、実行した。

【0247】

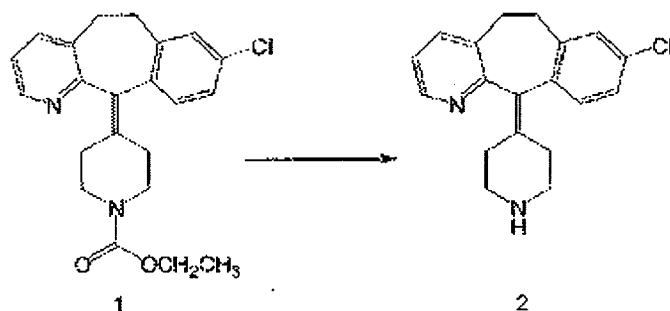
(中間体の調製および実施例)

(調製実施例 1)

(工程 A: 化合物 (2) の調製)

【0248】

【化67】



10

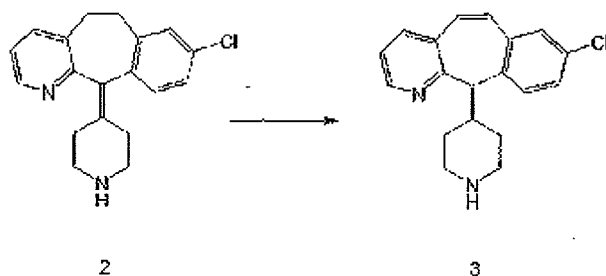
Loratadine (登録商標) (448 g、1.17 mol) を、2 L の 70% HCl 水溶液 (600 ml の H_2O に 1.4 L の濃 HCl) 中に、12 時間還流した。次いで、その反応混合物を冷却し、そして氷に注いだ。次いで、それを 950 mL の 50% NaOH で塩基化し、続いて、 CH_2Cl_2 (1×4 L および 2×2.5 L) で抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 および $MgSO_4$ で乾燥し、次いで、濾過した。次いで、全ての揮発性物質を除去して、368 g の表題化合物 (2) を得た。 $MH^+ = 311$

(工程 B: 化合物 (3) の調製)

【0249】

20

【化68】



30

調製実施例 1、工程 A から得た表題化合物 (363 g、1.17 mol) に、 N_2 下に、トリフルオロメタンスルホン酸 (1.8 Kg) を加えた。この混合物を 170℃ で還流した。その反応の進行は、 1H NMR でモニターした。4 日後、この反応は、63% しか完結していなかった。8 日後、この反応は、 1H NMR により、80% 完結したことが分かった；次いで、さらなる CF_3SO_3H (130 mL) を加え、さらに 24 時間、還流を継続した。次いで、それを氷に注ぎ、そして NaOH (50%) 800 mL で塩基化し、そして CH_2Cl_2 (1×8 L に次いで、1×7 L) で 2 回抽出した。その有機相を合わせ、 H_2O で洗浄し、そしてセリットで濾過した。次いで、それを $MgSO_4$ および Na_2SO_4 で乾燥し、そして再度、セリットで濾過した。その濾液を濃縮して、黒褐色半固形物を得、これを、シリカゲル 600 g に予め吸収し、次いで、シリカゲル 2.3 kg でクロマトグラフィー (これは、5% $CH_3OH-CH_2Cl_2$ (アンモニアで飽和) に次いで、10% $CH_3OH-CH_2Cl_2$ で溶出する) でクロマトグラフィーにかけて、固形物として、表題化合物 (3) 102 g を得た。融点 73~75℃；MS (FAB) m/z 483 (MH^+)。

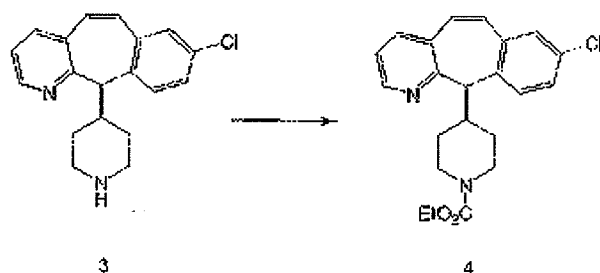
40

【0250】

(工程 C: 化合物 (4) の調製)

【0251】

【化69】



10

調製実施例1、工程Bの表題化合物（145 g）の CH_2Cl_2 （1 L）溶液に、 0°C で、クロロギ酸エチル（55 mL）を滴下した。その反応混合物を、室温で、一晚撹拌した。それを、さらに、 CH_2Cl_2 （1 L）で希釈し、そして2 Lの希 NaHCO_3 （pH約7~8）と共に撹拌した。その有機層を分離し、そして MgSO_4 および Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、174 gの黒褐色粘性物質を得た。その粗化合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、20~60%の酢酸エチル-ヘキサンで抽出する）で精製して、表題化合物（4）を得た。MS（FAB） m/z 383（ MH^+ ）。

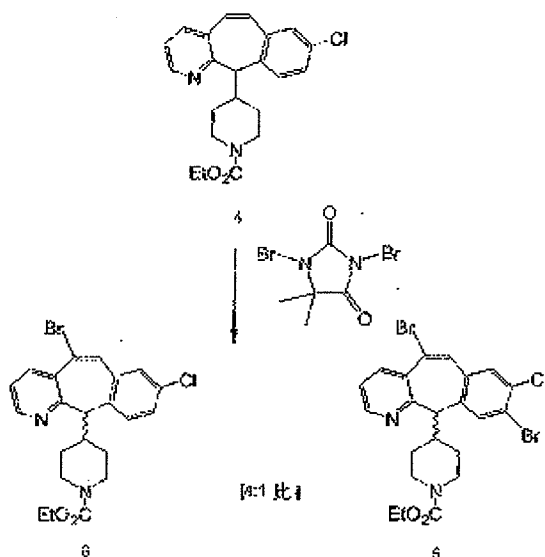
【0252】

(D. 化合物（6）および（5）の調製)

20

【0253】

【化70】



30

実施例1、工程Cから得た表題化合物（251 g、0.65 mol）を CH_2Cl_2 （1.65 L）に溶解し、次いで、ジプロモジメチルヒダントイン（132 g、0.462 mol）を加えた。この溶液を、その系が均一になるまで、撹拌した。その溶液を、 -1°C と 1°C の間の温度で保持しつつ、 N_2 雰囲気下にて、 0°C まで冷却し、そして37分間にわたって、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ （174 mL）を加えた。その反応混合物を、温度を 1°C 未満で保持しつつ、3時間撹拌し、 -10°C まで冷却し、そして50% NaOH （170 mL）で塩基化した。その水相を CH_2Cl_2 で抽出し、次いで、 MgSO_4 で乾燥し、そして濃縮して、354 gの黄色発泡体を得、これを、シリカゲルでクロマトグラフィー（これは、10~50%の酢酸エチル-ヘキサン勾配で溶出する）にかけて、50 gの化合物（5）（収率14%）および147 gの所望表題化合物（6）（収率49%）を得た。化合物（6）MS m/z (rel intens) 462（ MH^+ ）；化合物（5）M 50

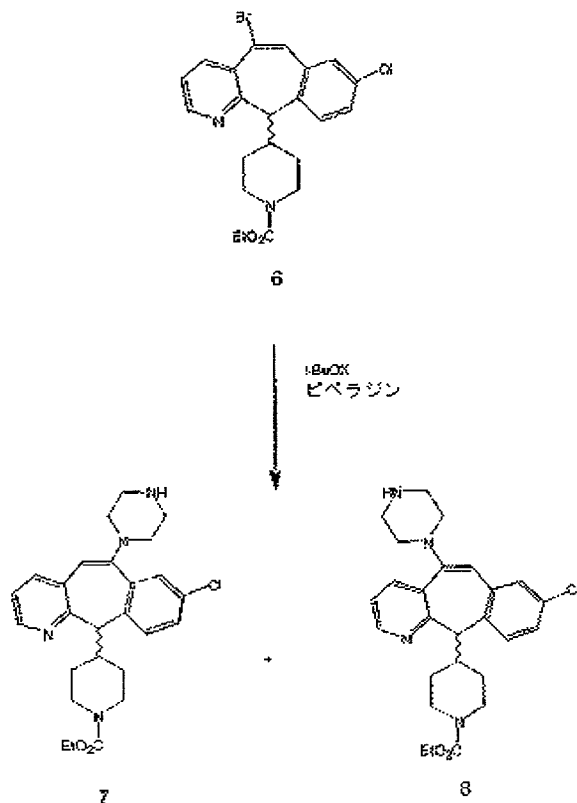
S m/z (rel intens) 542 (MH⁺)。

【0254】

(E. 化合物 (7) および (8) の混合物)

【0255】

【化71】



19

20

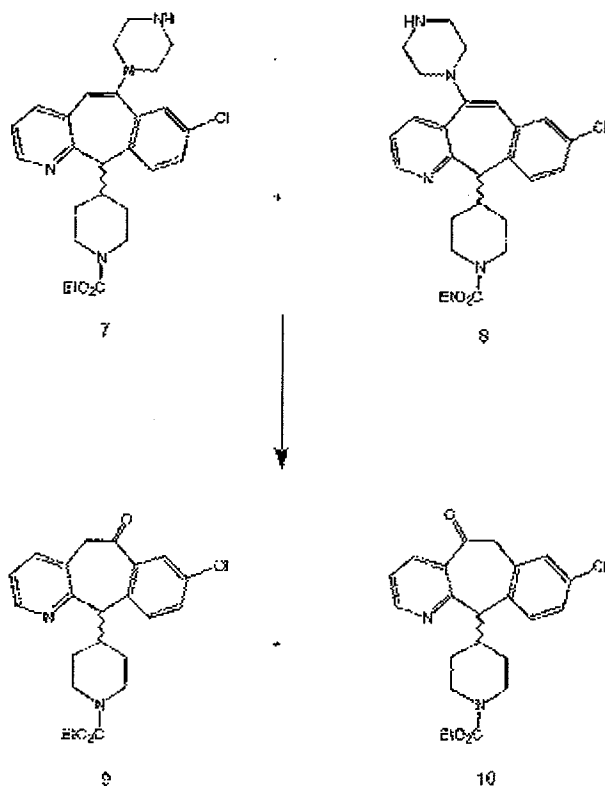
ピペラジン 0.186 g (2.2 mmol, 5 当量) の THF (5 mL) 溶液に、化合物 6 (これは、調製実施例 1、工程 D から得た) 0.20 g (0.4 mmol) を加えた。それらの反応物を、全部溶液になるまで、室温で攪拌した。この混合物に、カリウム *t*-ブトキシド (0.243 g, 2.1 mmol, 5 当量) を一度に加えた。その反応混合物を、室温で、2 時間攪拌した。この THF の全てをロータリーエバポレーションにより除去し、得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (これは、3~4% (10% CH₃OH : NH₄OH で飽和) -CH₂Cl₂ で溶出する) で精製して、表題化合物 (7) および (8) の混合物を得た。FAB m/z 467 (MH⁺)。

【0256】

(F. 化合物 (9) および (10) の混合物)

【0257】

【化 7 2】



濃HCl (100 mL) 中の調製実施例1、工程Eから得た化合物 (43.6 g) の混合物を、室温で、16時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ、そして濃NH₄OHで塩基化し、次いで、CH₂Cl₂で抽出して、化合物 (9) および (10) の混合物を得た。MS (FAB) m/z 399 (MH⁺)。

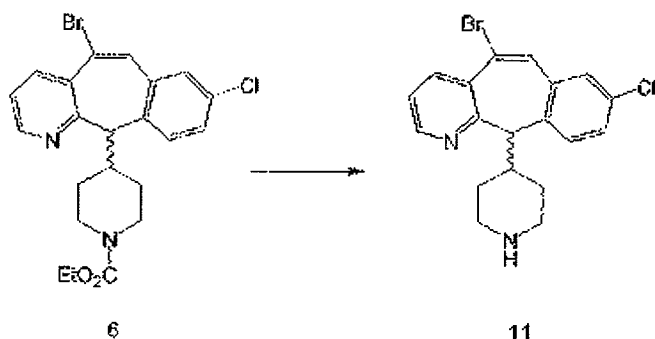
【0 2 5 8】

(調製實施例 2)

(A. 化合物 (11))

【0259】

【化 7 3】



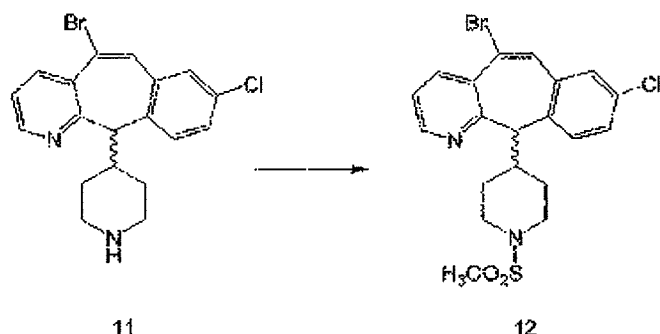
調製実施例 1、工程 D から得た化合物 6 (10 g、21.7 mmol) を、調製実施例 1、工程 A で記述した様式と同じ様式で加水分解して、表題化合物 (11) を得た。MH⁺ = 389。

【0260】

(B. 化合物 (12))

【 0 2 6 1 】

【化74】



10

調製実施例2、工程Aから得たアミン生成物（20 g、0.5 mol）およびトリエチルアミン（10.4 g、14.4 mL、1.02 mol）（これは、無水ジクロロメタン（100 mL）に溶解した）に、塩化メタンスルホニル（8.8 g、6 mL、0.77 mol）を加えた。室温で一晩攪拌した後、その溶液をジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃で洗浄し、そして無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧中で濾過し濃縮すると、粗生成物が得られ、これを、シリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィー（1% CH₃OH（アンモニアで飽和）-CH₂Cl₂で溶出する）で精製して、表題化合物（12）を得た。MS（FAB）m/z 469（MH⁺）。

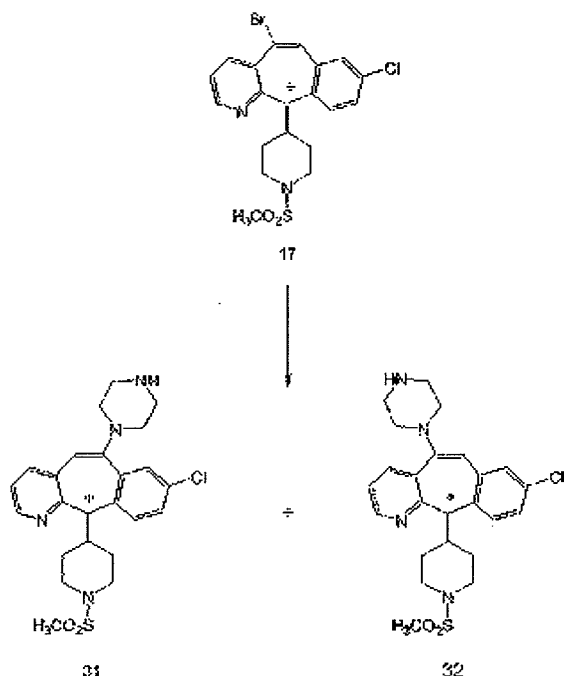
20

【0262】

（工程C：化合物（13）および（14）の調製）

【0263】

【化75】



30

40

調製実施例2、工程Bから得た生成物（21.25 g、45.3 mmol）を、調製実施例1、工程Eで記述した様式と同じ様式で処理して、化合物（13）および化合物（14）の混合物22.2 gを得た。MS（473）（MH⁺）。

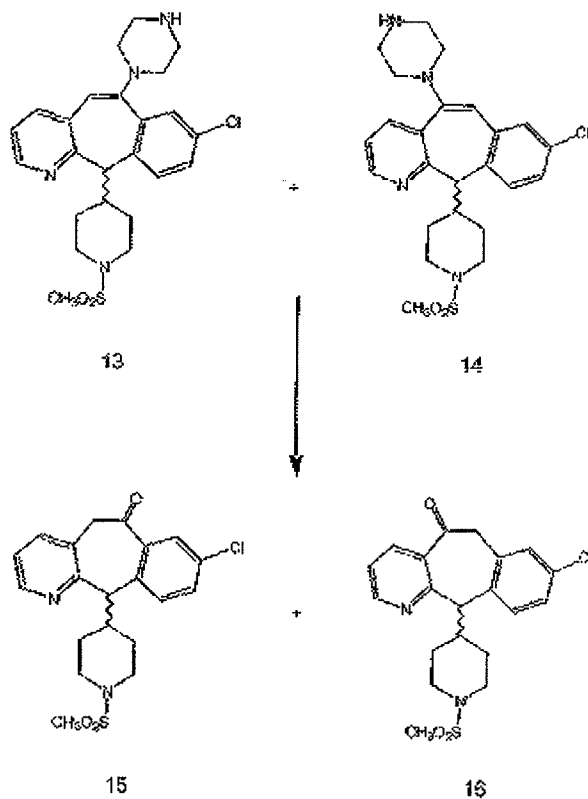
【0264】

（D、化合物（15）および（16）の調製）

【0265】

50

【化 7 6】



10

20

調製実施例2、工程Cから得た生成物（22.5 g）を濃HCl（150 ml）に溶解し、そして16時間攪拌した。その反応混合物を氷に注ぎ、濃NH₄OHで塩基化し、次いで、CH₂Cl₂で抽出して、化合物（15）および（16）の混合物を得た。MS（FAB）m/z 405（MH⁺）。

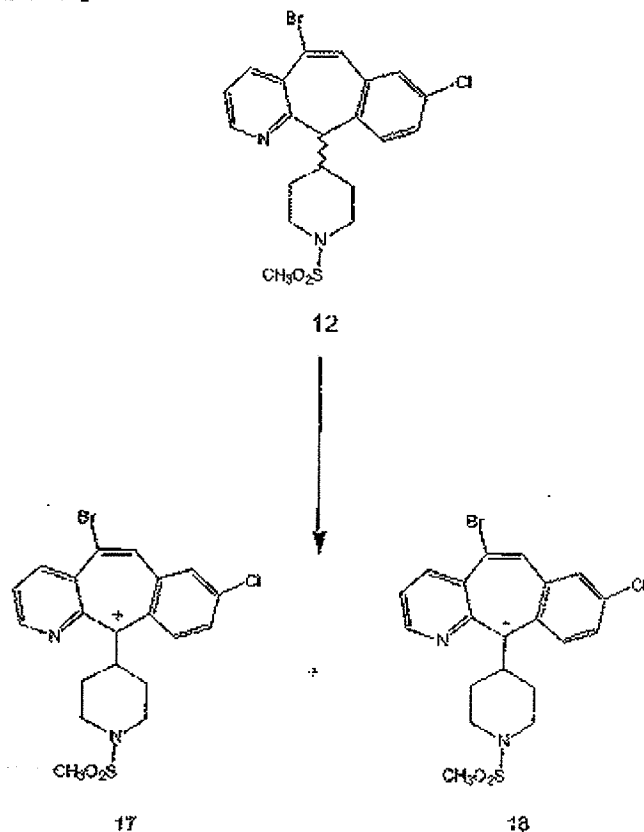
【0266】

（E. 化合物（17）および（18）の調製）

30

【0267】

【化 7 7】



10

20

Chiralpack ADカラムを使用するHPLC（これは、40～50%イソプロパノール：60～50%ヘキサン-0.2%ジエチルアミンで溶出する）により、調製実施例2、工程Bの化合物を分離すると、鏡像異性アミン（17）および（18）が得られた。

【0268】

30

【化 7 7 A】

化合物 17: mp = 118-119; $[\alpha]_D^{22} = +136.9^\circ$ (9.00 mg/2mL, MeOH); MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

化合物 18: mp = 119-120; $[\alpha]_D^{22} = -178.2^\circ$ (9.90 mg/2mL, MeOH); MS (FAB) m/z 469 (MH⁺).

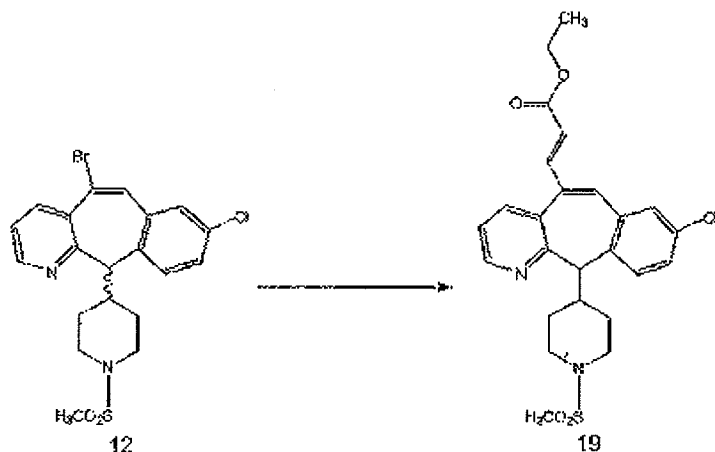
(調製実施例 3)

(A. 化合物 (19))

40

【0269】

【化78】



19

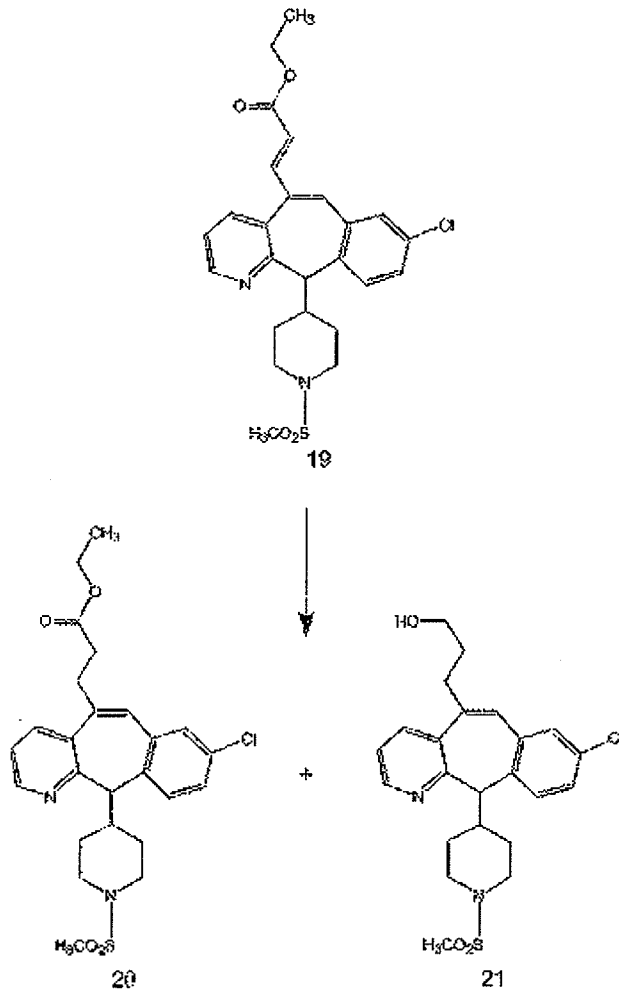
調製実施例2、工程Bから得た表題化合物（2.0 g、4.3 mmol）のDMF（50 ml）溶液に、窒素雰囲気下にて、トリエチルアミン（17 ml）、アクリル酸エチル（2.5 ml）、炭酸カリウム（3 g、21.4 mmol）、臭化テトラブチルアンモニウム（2.8 g、8.6 mmol）および酢酸パラジウム（II）（0.1255 g、0.56 mmol）を加えた。得られた混合物を100℃まで加熱し、そして4時間 20
 攪拌し、次いで、室温まで冷却し、溶媒を除去した。その残留物に、CH₂Cl₂および水を加え、次いで、その混合物をCH₂Cl₂で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物を、予め吸着したフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（これは、30～50%の酢酸エチル-ヘキサン勾配で溶出する）を使用して精製して、表題化合物（19）を得た。MS 487（MH⁺）。

【0270】

（工程B：化合物（20）および（21）の混合物）

【0271】

【化 7 9】



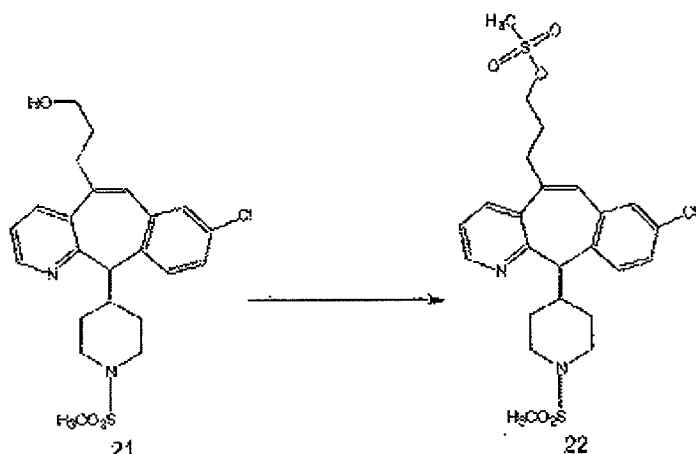
調製実施例 3、工程 A から得た表題化合物 (6.4 g、13 mmole) のエタノール (500 ml) 溶液に、塩化銅 (0.96 g、9.7 mmole) を加えた。その反応物を 0℃まで冷却した。ホウ水素化ナトリウム (4.97 g、131 mmole) を少しずつ加えた。その反応物を、室温で、一晚撹拌した。ホウ水素化ナトリウムの他の部分 (2.46 g、65 mmole) を加え、その反応物をさらに 2 時間撹拌し、次いで、溶媒を除去した。その残留物に、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、その混合物を CH_2Cl_2 で抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、還元エステル (20) およびアルコール (21) 表題化合物の混合物を得た。この粗混合物を、さらに精製することなく、次の工程に持ち込んだ。

【0272】

(工程 C：化合物 (22) の調製)

【0273】

【化80】



16

調製実施例3、工程Bから得た生成物(5.74g)の CH_2Cl_2 (100ml)溶液に、トリエチルアミン(2.4ml)を加えた。塩化メタンスルホニル(0.8ml)をゆっくりと加え、その混合物を、室温で、一晚攪拌した。その反応物に、飽和炭酸水素ナトリウムを加え、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物混合物をBiotage(登録商標)カラム(これは、30%酢酸エチル- CH_2Cl_2 で溶出する)で分離して、所望表題化合物(22)を得た。MS 525(MH^+)。(回収した未反応エステル(20))。

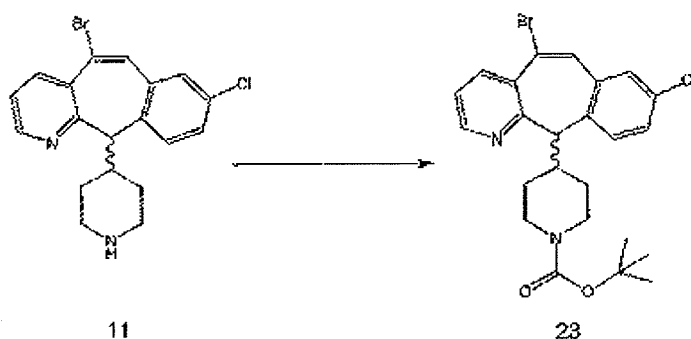
【0274】

(調製實施例 4)

(A. 化合物 (23))

【0275】

【化 8 1】



30

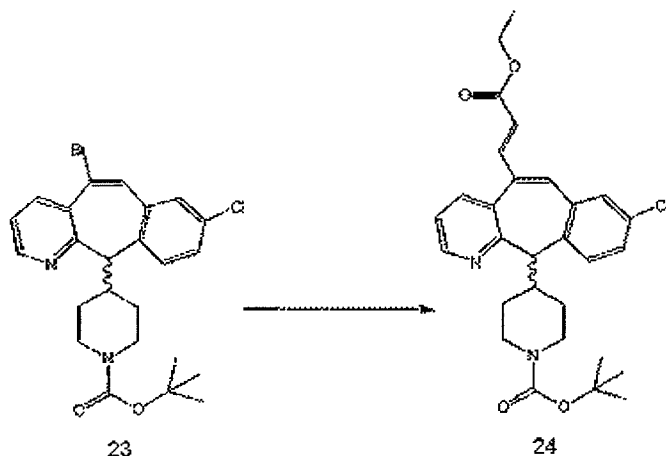
調製実施例2、工程Aから得た表題化合物(11)(20g、51.32mmole)⁴⁰のCH₃OH/H₂O(400ml、50:1)溶液に、ジ-tertブチルジカーボネート(16.8g、77.0mmole)を加えた。そのpHを9に調節し、その混合物を4時間攪拌した。溶媒を除去し、次いで、水を加えた。この混合物をCH₂Cl₂で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、表題化合物(23)を得た。MS 491(MH⁺)。

【0276】

(B. 化合物 (24))

【0277】

【化 8 2】



10

調製実施例 3、工程 A と類似の手順に従って、表題化合物 (24) を調製した。MS 509 (MH^+)。

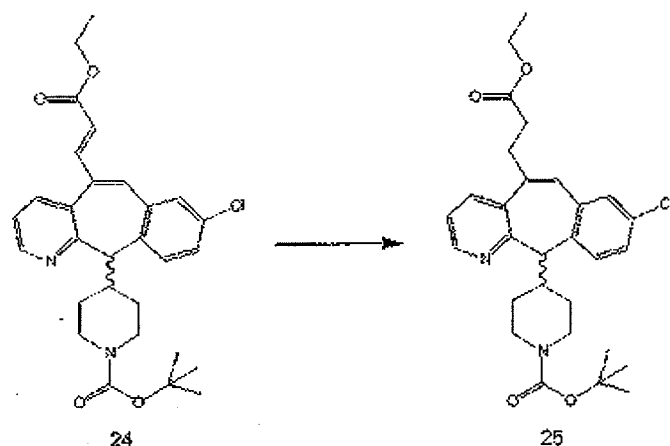
【0278】

(C. 化合物 (25))

【0279】

20

【化 8 3】



30

調製実施例 3、工程 B から得た表題化合物 (19.62 g、38.5 mmole) のエタノール (150 mL) 溶液に、酸化白金 (IV) (1.962 g) を加えた。その反応物を、 H_2 バルーン圧雰囲気下にて、室温で、一晚撹拌した。この反応をモニターした後、追加酸化白金 (IV) 2 重量% を加え、この反応物を、 H_2 バルーン圧雰囲気下にて、さらに 6 時間撹拌した。この混合物をセライトで濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、白色固形物として、表題化合物 (25) を得た。MS 511 (MH^+)。

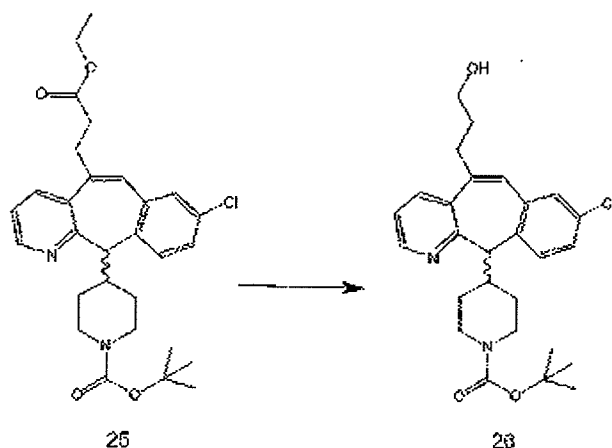
【0280】

(工程 D: 化合物 (26) の調製)

【0281】

40

【化 8 4】



10

調製実施例 3、工程 C (2.0 g、3.9 mmol) から得た生成物を THF (30 mL) に溶解し、そして氷浴中にて、0℃まで冷却した。その反応物に、水素化ジイソブチルアルミニウム (7.8 mL、7.8 mmol) を加えた。その反応物を撹拌させ、そして一晩にわたって、室温にした。この反応は完結しなかった。その混合物を氷浴 (0℃) で冷却し、そして新鮮な水素化ジイソブチルアルミニウム/トルエン (7.8 mL) を加えた。その反応物をさらに 4 時間撹拌した後、依然として完結しなかった。この反応混合物を 0℃まで冷却し、そして追加水素化イソブチルアルミニウム 3.9 mL を加えた。その反応物をさらに 3 時間撹拌した。次いで、その粗反応混合物を酢酸エチル、10% クエン酸および 1.0 N NaOH で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、所望表題化合物 (26) を得た。MS 471 (MH⁺)。

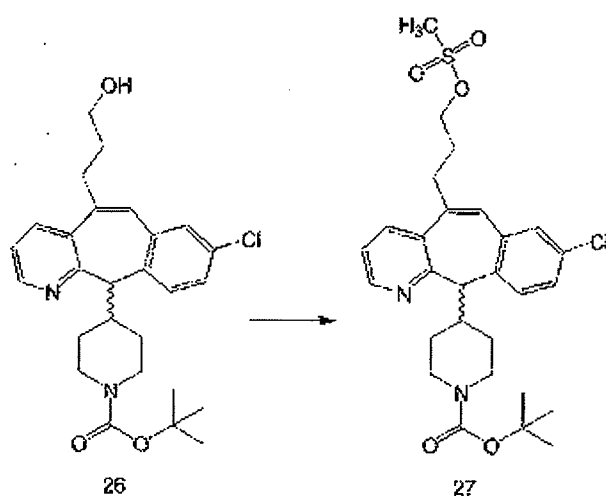
【0282】

(工程 E: 化合物 (27) の調製)

【0283】

【化 8 5】

30



40

調製実施例 3、工程 C で記述した手順と類似の手順に従って、表題化合物 (27) を調製した。MS 549 (MH⁺)。

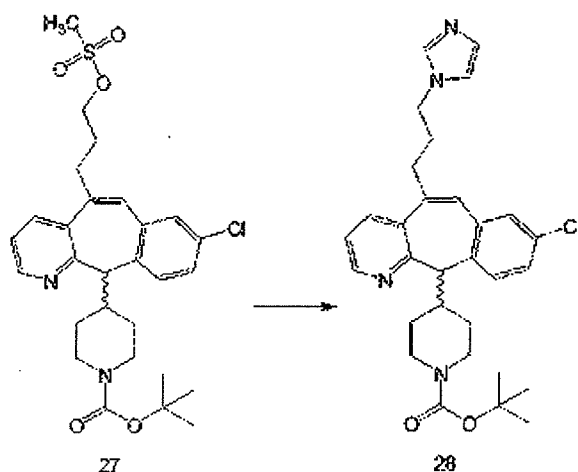
【0284】

(工程 F: 化合物 (28) の調製)

50

【0285】

【化86】



10

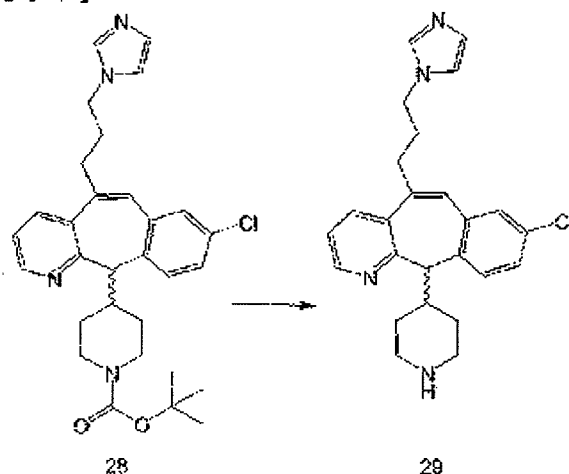
調製実施例4、工程Eから得た表題化合物（1.6g、3.01mmole）のDMF（50ml）溶液に、イミダズリルナトリウム（Aldrich）（0.407g、4.52mmole）を加えた。その反応混合物を、2時間にわたって、90℃まで加熱した。この混合物を冷却し、そしてDMFを除去した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、この混合物をCH₂Cl₂で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（これは、2%CH₃OH：アンモニアで飽和-CH₂Cl₂で溶出する）で精製して、表題化合物（28）を得た。MS 519（MH⁺）。

【0286】

（工程G：化合物（29）の調製）

【0287】

【化87】



30

40

調製実施例4、工程Fから得た生成物（0.55g、1.08mmole）を4Nジオキサン/HCl（20ml）に溶解した。その反応混合物を、室温で、3時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、淡黄色固形物として、表題化合物（29）を得た。HRMS 419（MH⁺）。

【0288】

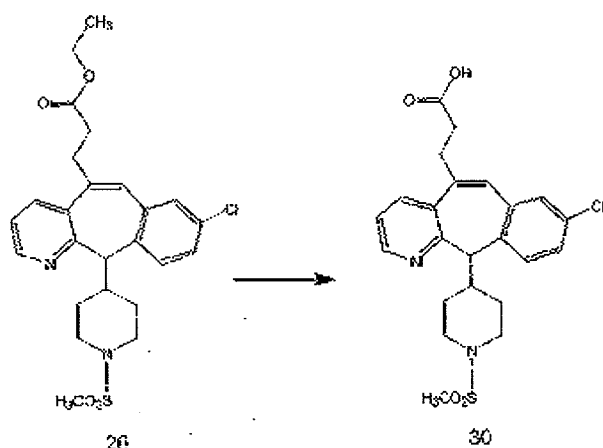
（調製実施例5）

（A. 化合物（30））

50

【0289】

【化88】



10

調製実施例3、工程Eから得た化合物(20)(0.67g、1.37mmol)をTHF(5mL)に溶解した。その混合物に、1N NaOH(6.9mL)を加え、得られた溶液を、室温で、一晚撹拌した。この反応混合物を濃縮し、10%クエン酸(w/v)で酸性化し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、黄色固形物として、表題化合物(30)を得た。融点122.7~123.4℃; MS 461(MH⁺)。

20

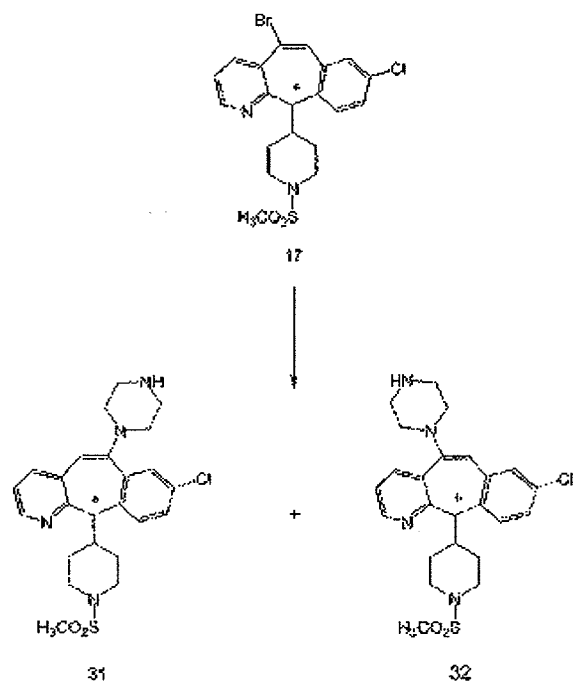
【0290】

(実施例1)

(化合物(31)および(32)の調製)

【0291】

【化89】



30

40

調製実施例2、工程Eから得た化合物(17)0.31g(0.66mmol)を、調製実施例1、工程Eで記述した様式と同じ様式で処理して、化合物(31)および(32)の混合物を得、これらを、さらに、HPLC Chiralpack ADカラム(これは、30%イソプロパノール-70%ヘキサン-0.2%ジエチルアミンで溶出する)

50

で分離して、0.04 gの表題化合物(31)および0.07 gの表題化合物(32)を得た。

【0292】

【化89A】

化合物 31: mp = 174-175; $[\alpha]_D^{22} = +96.0^\circ$ (3.6 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

化合物 32: mp = 173-174; $[\alpha]_D^{22} = +21.7^\circ$ (8.4 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

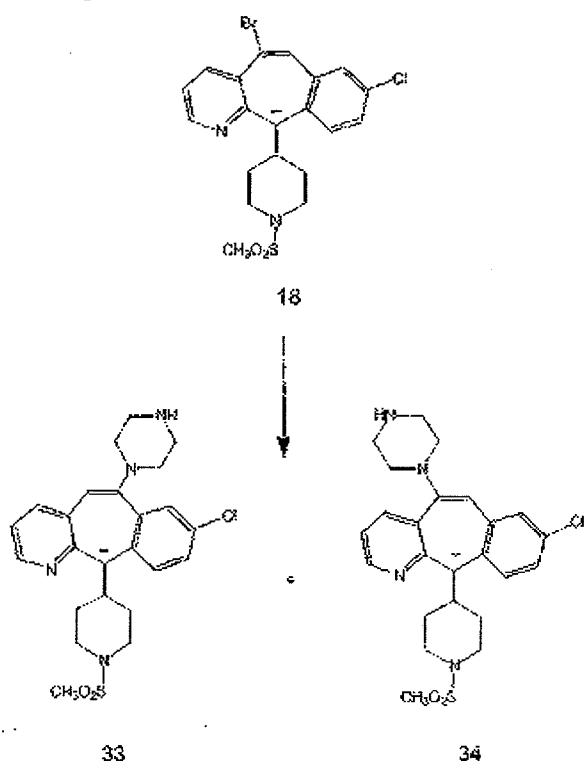
19

(実施例2)

(化合物(33)および(34)の調製)

【0293】

【化90】



20

30

上記実施例1の調製について記述したように、調製実施例2、工程Eから得た化合物(18) 0.31 gを、化合物(33)および(34)の混合物に変換し、これらを、引き 40
続いて、Chiral pack ADカラムHPLC (これは、30%イソプロパノール-70%ヘキサン-0.2%ジエチルアミンで溶出する)で分離して、0.12 gの標的化合物(33)および0.04 gの標的化合物(34)を得た。

【0294】

【化 9 0 A】

化合物 33: mp = 178-179; $[\alpha]_D^{22} = -30.5^\circ$ (9.5 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

化合物 34: mp = 172-173; $[\alpha]_D^{22} = -84^\circ$ (3.5 mg/2mL, CH₂Cl₂); MS (FAB) m/z 473 (MH⁺).

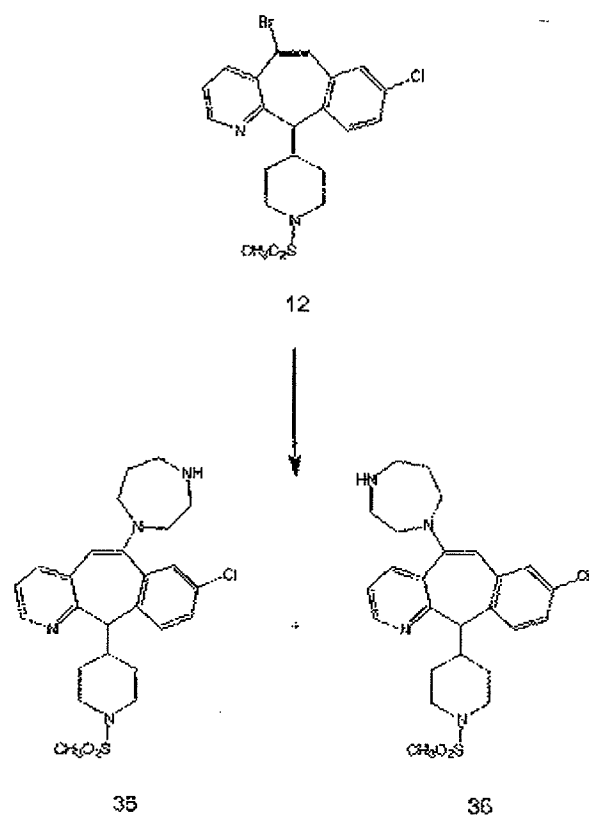
(実施例 3)

(化合物 (35) および (36) の調製)

10

【 0 2 9 5 】

【化 9 1】



20

30

調製実施例 2、工程 B から得た生成物 (0.4 g、0.86 mmol) を、ホモピペラジン (Aldrich) で置き換えて、調製実施例 1、工程 E で記述した様式と同じ様式で処理して、化合物 35 および 36 の混合物を得、これらを、さらに、フラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、10% CH₃OH:飽和 NH₃/CH₂Cl₂ で溶出する) で分離して、0.13 g の標的化合物 (35) および 0.17 g の標的化合物 (36) を得た。

40

【 0 2 9 6 】

化合物 (35): mp = 116-117; MS (FAB) m/z 487 (MH⁺).

【 0 2 9 7 】

化合物 (36): mp = 111-112; MS (FAB) m/z 487 (MH⁺).

【 0 2 9 8 】

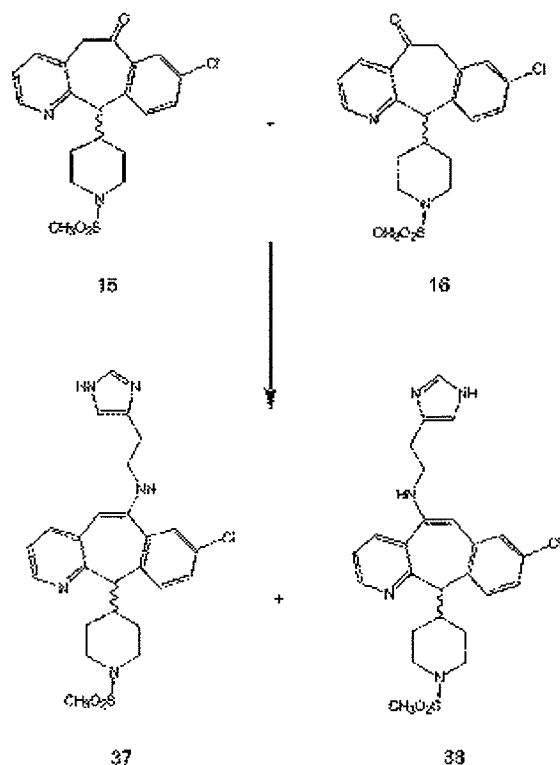
(実施例 4)

(化合物 (37) および (38) の調製)

【 0 2 9 9 】

50

【化 9 2】



10

20

調製実施例 2、工程 D のケトン (0.50 g、1.23 mmol)、Histamine (登録商標) (0.21 g、1.8 mmol) および p-トルエンスルホン酸 (一水和物) を無水トルエン (40 mL) に溶解し、そしてディーンスタークトラップ装置で、24 時間還流した。次いで、その反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そして NaHCO₃ で抽出した。次いで、その有機層を MgSO₄ で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (これは、3% CH₃OH (NH₃ で飽和) - CH₂Cl₂ で溶出する) で精製すると、第一溶出生成物として、0.17 g (収率 28%) の 5-置換ヒスタミン付加物 (38) が得られ、そして第二溶出生成物として、0.08 g (収率 13%) の 6-置換ヒスタミン付加物 (37) が得られた。

【0300】

化合物 (37) : mp = 124 - 125 ; MS (FAB) m/z 498 (MH⁺) 。

【0301】

化合物 (38) : mp = 119 - 120 ; MS (FAB) m/z 498 (MH⁺) 。

【0302】

(実施例 (5) および (6))

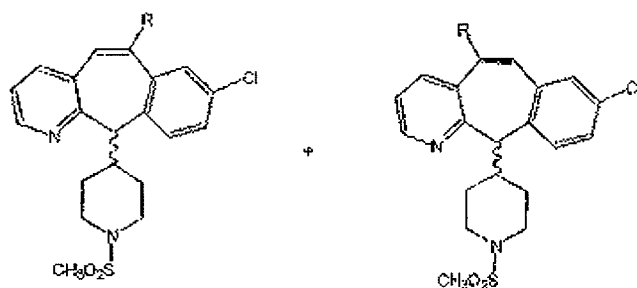
上記と同じ手順を使用して、適切なアミンで置き換えることにより、以下の化合物の混合物を調製した：

【0303】

30

40

【化93】



10

実施例	R=	化合物番号
5		(39)および(40).
6		(41)および(42).

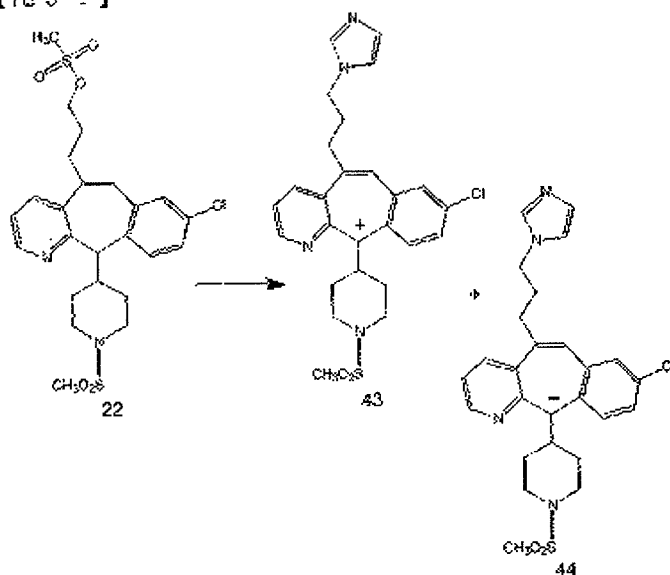
20

(実施例7)

(化合物(43)および(44)の調製)

【0304】

【化94】



30

40

調製実施例3、工程Cから得た表題化合物(22)(1.0g、2.03mmole)のDMF(20mL)溶液に、イミダゾリルナトリウム(0.257g、2.85mmole)を加えた。その反応混合物を、2時間にわたって、90℃まで加熱した。その反応物を冷却し、そしてDMFを除去した。飽和炭酸水素ナトリウムを加え、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。粗生成物をBiotageカラムクロマトグラフィー(これは、3% CH_3OH :(アンモニアで飽和)- CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、エナンチオマー混合物と

50

して、表題化合物を得た。この混合物を、Prep HPLC Chiral ADカラム（これは、35～40%イソプロパノールーヘキサン：0.2%ジエチルアミンで溶出する）で純粋エナンチオマーに分離して、表題化合物（43）および（44）を得た。MS 497 (MH^+)。

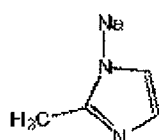
【0305】

（実施例8）

（工程A：化合物（45）の調製）

【0306】

【化95】



45

19

2-メチルイミダゾールをDMF（10ml）に溶解した。これに、1当量のNaHを加え、その反応物を、室温で、1時間撹拌した。

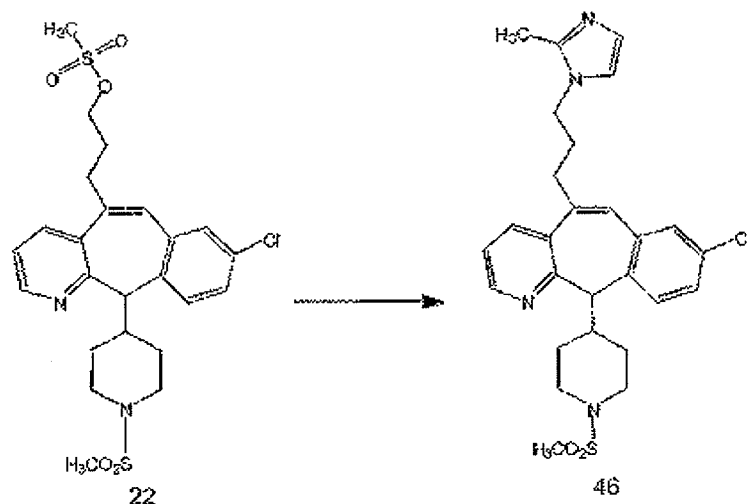
【0307】

（工程B：化合物（46）の調製）

20

【0308】

【化96】



22

46

30

実施例7で記述した手順と類似の手順に従って、イミダゾリルナトリウムを2-メチルイミダゾリルナトリウム（45）で置き換えて、表題化合物（46）のラセミ混合物を調製した。MS 511 (MH^+)。

40

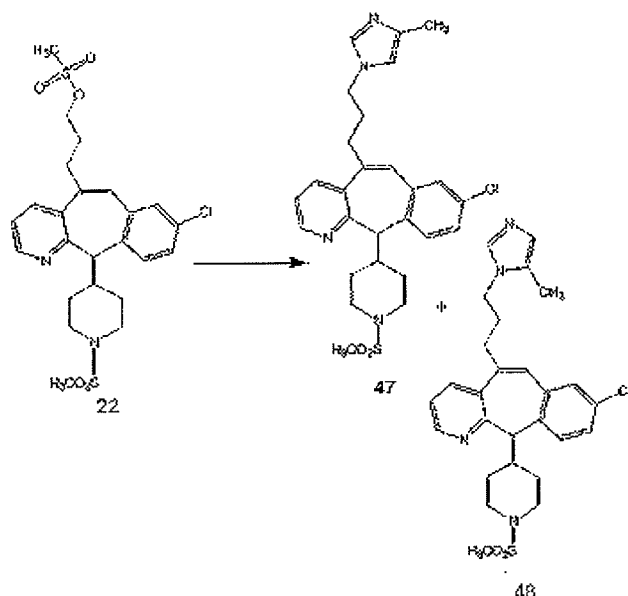
【0309】

（実施例9）

（化合物（47）および（48）の混合物）

【0310】

【化97】



10

工程Aで4-メチルイミダゾールに置き換えて、実施例8と同じ様式で、化合物(22)を反応させて、4および5-メチル置換イミダゾール誘導体(47)および(48)の混合物を得た。

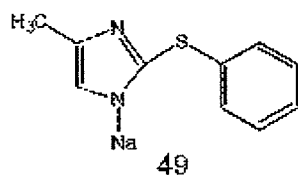
【0311】

(実施例10)

(工程A：化合物(49)の調製)

【0312】

【化98】



30

SEM保護メチルイミダゾール(30g、0.141mole)(これは、文献手順、Whitten, J. P., J. Org. Chem. 1986, 51, 1891~1894に従って、調製した)に、THF(250ml)中に、 -78°C で、1時間にわたって、2.5M n-ブチルリチウム(74ml、0.184mole)を加えた。その溶液を、 -78°C で、1時間撹拌し、次いで、1/2時間にわたって、ジフェニルジスルフィド(34.27g、0.155mole)のTHF(125mL)溶液を加えた。その混合物を撹拌し、そして一晩にわたって、室温まで温めた。溶媒を除去し、次いで、その残留物を酢酸エチル(250mL)で希釈し、そして1.0M NaOH(5×50ml)で洗浄し、次いで、ブライン(50ml)で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物(45.28g、0.141mole)をエタノール(100ml)および5M HCl水溶液(100mL)に溶解し、そして 60°C で、12時間撹拌した。溶媒を除去し、その残留物を蒸留 H_2O に溶解した。pH=8になるまで、5M NaOH水溶液を加え、次いで、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、そしてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(これは、70%ヘキサン：アセトンで溶出する)で精製すると、白色固形物として、その生成物が得られた。このアミンを、DMF中に、1時間にわたって、NaH(1当量)とさらに反応させて、表題化合物(49)を

50

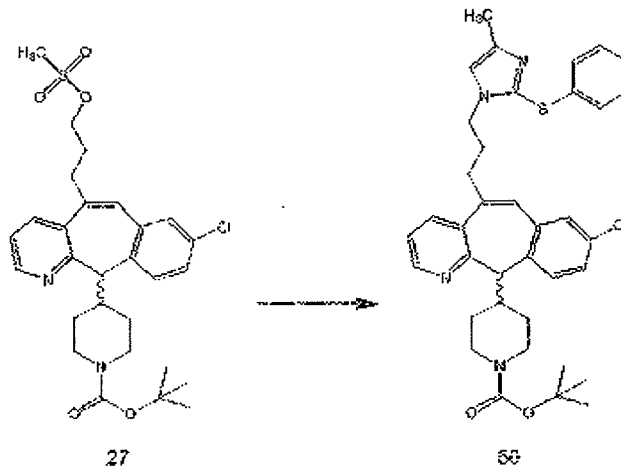
得た。

【0313】

(工程E：化合物(50)の調製)

【0314】

【化99】



10

調製実施例4、工程Eから得た化合物(27)を、4-メチル-2-フェニルスルファ
ニル-1H-イミダゾールナトリウム(49)で置き換えて、実施例8と同じ様式で反応
させて、淡黄色固形物として、表題化合物(50)を得た。MS 643 (MH⁺)。 20

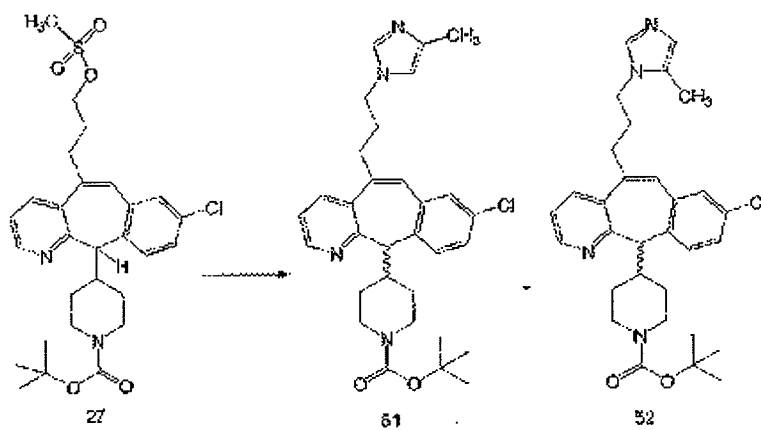
【0315】

(実施例11)

(工程A：化合物(51)および(52)の混合物)

【0316】

【化100】



30

調製実施例4、工程Eから得た化合物(27)を、上記実施例9と同じ様式で処理して
、4-および5-置換イミダゾール表題化合物(51)および(52)の混合物を得た。

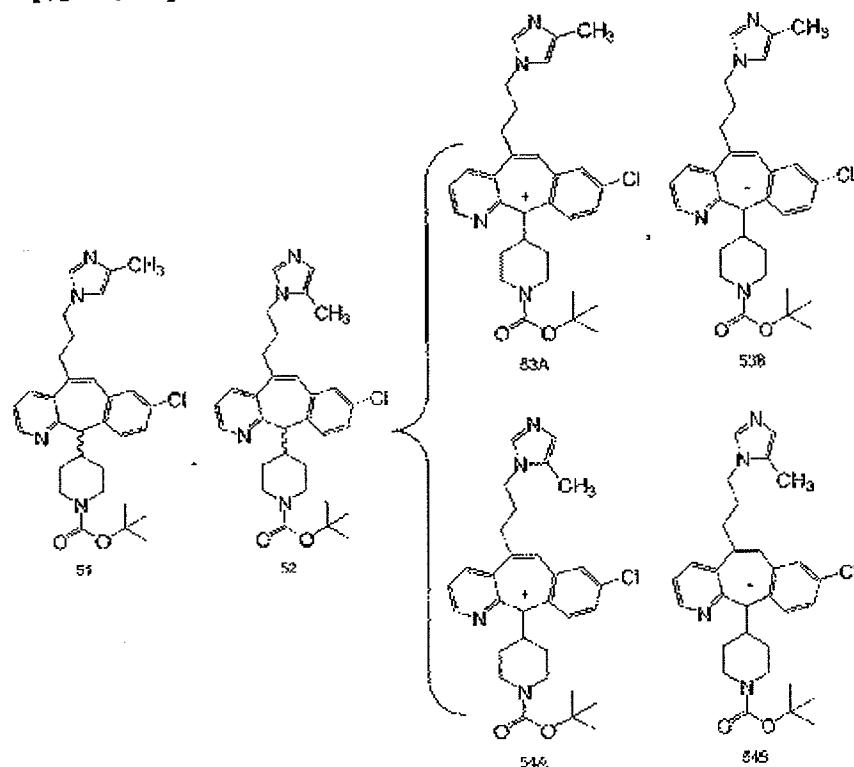
【0317】

(工程B：純粋(+, -)化合物(93A)および(53B)と、純粋(+, -)化
合物(54A)および(54B)との調製)

【0318】

40

【化101】



10

20

上記工程Aから得た化合物を、さらに、分取HPLC Chiral ADカラム（これは、20%イソプロパノール-ヘキサン：0.2%ジエチルアミンで溶出する）を使用して、（4および5）（+）エナンチオマーおよび（4および5）（-）エナンチオマーの混合物から分離した。MS 532 (MH^+)。これらの純粋（+）および（-）エナンチオマー対を、次いで、3時間にわたって、0℃で出発して室温まで温めて、 CH_2Cl_2 中に、塩化トリフェニルメチル（Aldrich）と反応させた。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー（これは、50%酢酸エチル-アセトンで溶出する）で精製して、純粋（+）および（-）4-メチル置換エナンチオマー（53A）および（53B）を得た；MS 533 (MH^+)。次いで、このカラムを100%メタノールでフラッシュし、その画分を濃縮し、その残留物を、還流温度で、一晚、アンモニアで飽和したメタノールで処理した。その生成物をカラムクロマトグラフィー（これは、50%酢酸エチル-アセトンで溶出する）で精製して、純粋（+）および（-）5-メチル置換エナンチオマー（54A）および（54B）を得た；MS 533 (MH^+)。

30

【0319】

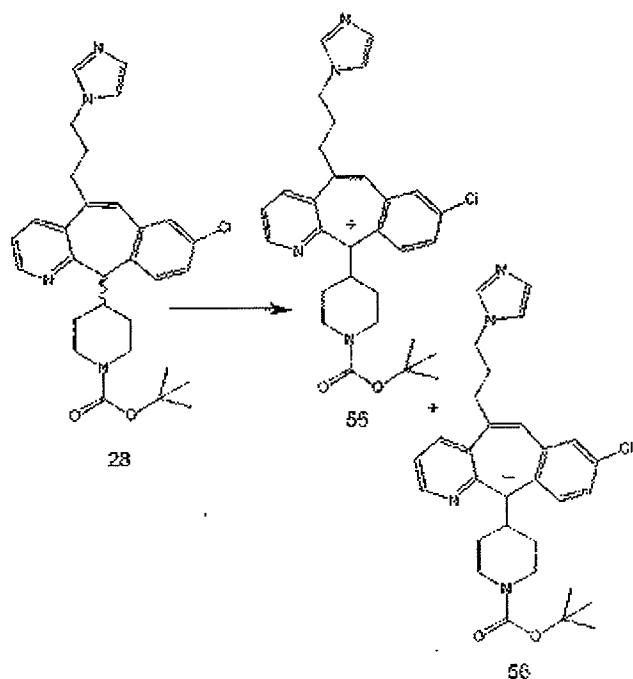
(実施例12)

(化合物(55)および(56)の調製)

【0320】

40

【化102】



10

20

調製実施例4、工程Fから得た化合物(28)を、chiral ADカラムを使用する分取HPLC(これは、20%イソプロパノール-ヘキサン：0、2%ジエチルアミンで溶出する)により、純粋なエナンチオマーに分離して、純粋な表題化合物(55)および(56)を得た。MS 519 (MH^+)。

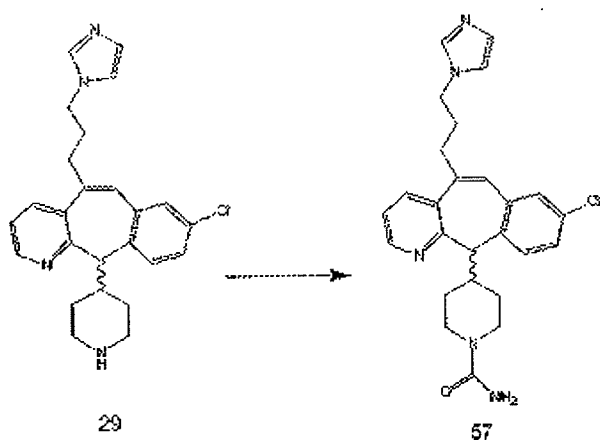
【0321】

(実施例13)

(化合物(57)の調製)

【0322】

【化103】



30

40

調製実施例4、工程Gから得た化合物(29)(0.20g、0.48mmole)を CH_2Cl_2 (10ml)に溶解した。トリエチルアミン(0.30ml、1.92mmole)を加え、続いて、トリメチルシリルイソシアネート(Aldrich)(1.3ml、9.6mmole)を加え、そして室温で、一晩攪拌した。反応を1.0N NaOHでクエンチし、そして CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。カラムクロマトグラフィー(これは、アンモニアで飽和した3~5

50

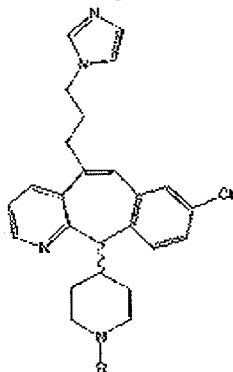
%メタノール-CH₂Cl₂で溶出する)で精製すると、白色固形物として、表題化合物(57)を得た。MS 464 (MH⁺)。

【0323】

(実施例14および15)

【0324】

【化104】



19

適切なイソシアネートで置き換えることにより、上記実施例13で記述した手順に従って、以下の化合物を調製した：

【0325】

【化105】

20

実施例	R=	化合物番号
14		(58). MS 518 (MH ⁺).
15		(59). MS 544 (MH ⁺).

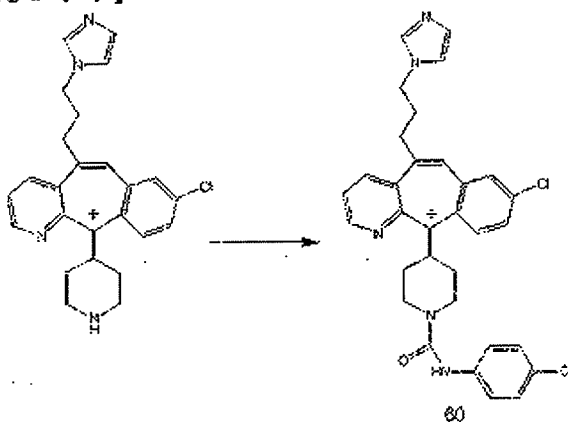
(実施例16)

(化合物(60)の調製)

30

【0326】

【化106】

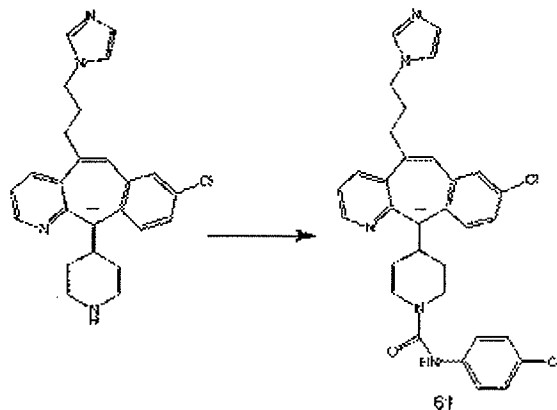


40

調製実施例4、工程Gで記述した手順に従って、化合物(55)を脱保護して、出発アミンの(+)エナンチオマーを得、これを、次いで、上記実施例13と同じ様式で、4-クロロフェニルイソシアネート(Aldrich)(0.05g、0.34mmole)と反応させて、白色固形物として、表題化合物(60)を得た。MS 572 (MH⁺)

50

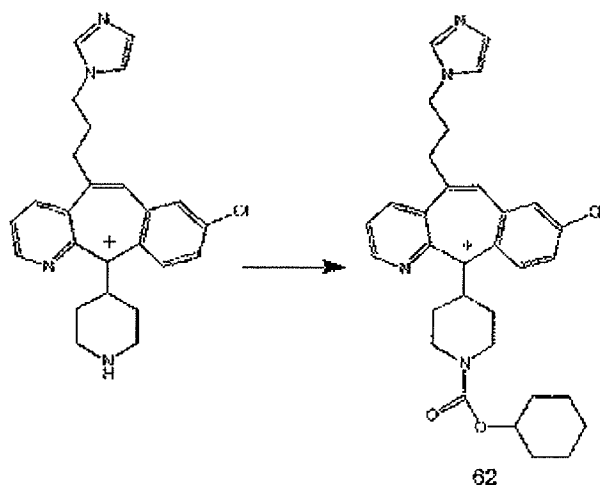
【0327】
 (実施例17)
 (化合物(61)の調製)
 【0328】
 【化107】



10

調製実施例4、工程Gで記述した手順に従って、化合物(56)を脱保護して、出発ア 20
 ミンの(−)エナンチオマーを得た。上記実施例16と同じ様式で反応させて、白色固形
 物として、表題化合物(61)を得た。MS 572 (MH⁺)。

【0329】
 (実施例18)
 (化合物(62)の調製)
 【0330】
 【化108】



30

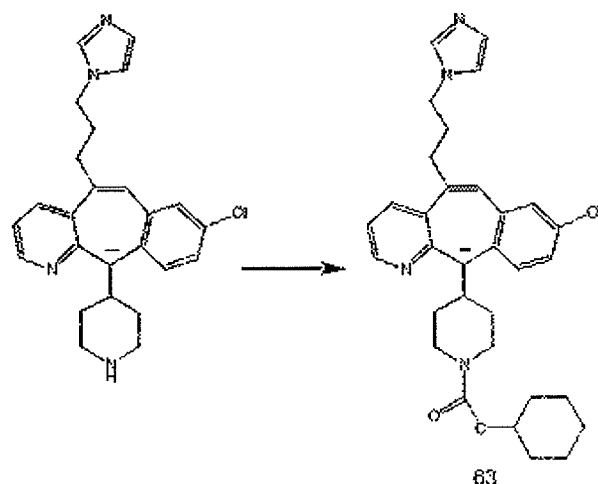
40

そのイソシアネートをクロロギ酸シクロヘキシル(BASF)で置き換えて、実施例1
 6で記述した手順に従って、白色固形物として、表題化合物(62)を得た。MS 54
 5 (MH⁺)。

【0331】
 (実施例19)
 (化合物(63)の調製)
 【0332】

50

【化109】



19

実施例17の出発アミンの(−)エナンチオマーを置き換えて、上記実施例18で記述した手順と同じ手順に従って、白色固形物として、表題化合物(63)を得た。MS 545 (MH^+)。

【0333】

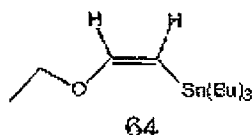
20

(調製実施例6)

(A. スズ酸トリブチルー(2-エトキシビニル)(64)の調製)

【0334】

【化110】



30

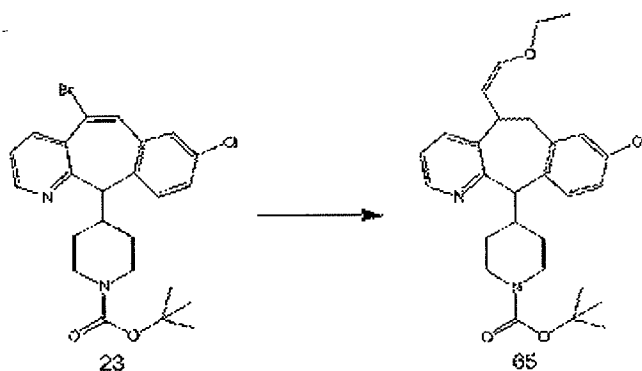
封管中に、エトキシエチン(F l u k a)を加え、続いて、水素化トリブチルスズ(A l d r i c h)を加え、そして2日間わたって、55℃まで加熱した。次いで、その反応混合物を褐赤色液体に濃縮した。蒸留によって精製すると、灰白色液体として、表題化合物(64)が得られた。沸点範囲98℃~115℃(0.35~0.2mmHg)。

【0335】

(工程B:化合物(65)の調製)

【0336】

【化111】



40

50

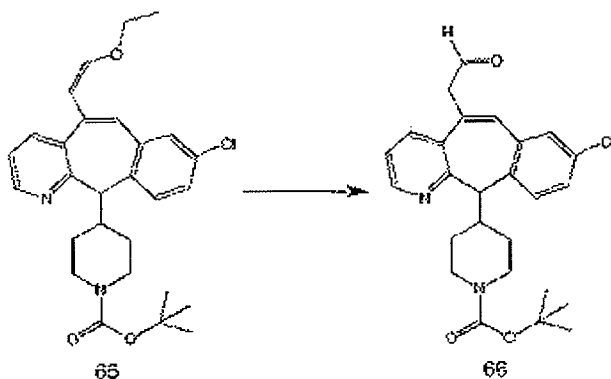
調製実施例4、工程Aから得た化合物(23)の溶液(6.51g、13.29mM)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(Aldrich)(0.373g、0.53mM)および塩化テトラブチルアンモニウム(Aldrich)(3.69g、13.29mM)のDMF(50ml)溶液に、調製実施例6、工程Aから得た化合物(64)を加えた。その反応物を、75~80℃で、窒素雰囲気下にて、一晚撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、次いで、KF(0.93g、15.94mM)のH₂O(70ml)溶液を加えた。添加すると、沈殿物が形成された。その反応混合物を、15分間撹拌し、次いで、CH₂Cl₂を加え、さらに15分間撹拌した。この反応混合物をCH₂Cl₂で抽出し、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、1:3%~1:1%酢酸エチル-ヘキサンで溶出する)で精製して、黄色固形物として、表題化合物(65)を得た。融点86~90℃。

【0337】

(工程C：化合物(66)の調製)

【0338】

【化112】



20

調製実施例6、工程Bから得た化合物(65)(3.25g、6.76mM)のTHF/H₂O(33.7ml/7.3ml)溶液に、酢酸水銀(II)を加えた。その反応物を、室温で、15分間撹拌し、その間、沈殿物が形成された。次いで、その混合物に、飽和KI溶液(70~80ml)を加え、そして5分間撹拌した。CH₂Cl₂を加え、そして1時間撹拌した。その反応物をCH₂Cl₂(2×100ml)で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、淡褐色固形物として、表題化合物(66)を得た。MS 453(MH⁺)。

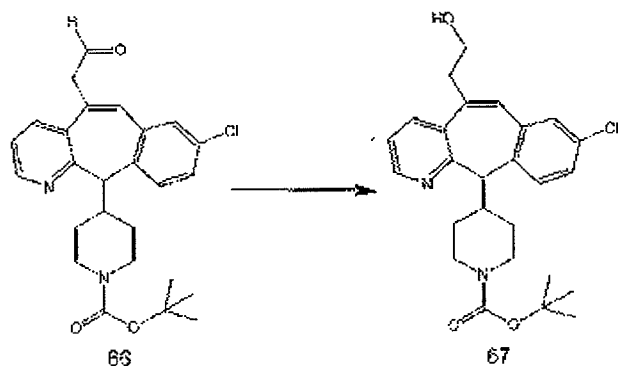
【0339】

(D. 化合物(67)の調製)

【0340】

30

【化113】



10

調製実施例6、工程Cから得た化合物(66)(3.06g、6.8mM)のエタノール(40mL)溶液に、7分間にわたって、2つの部分で、ホウ素化水素ナトリウム(0.31g、8.1mM)を加えた。その反応物を45分間撹拌し、次いで、濃縮し、酢酸エチルに吸収し、そしてブラインで洗浄した。ブライン層を追加酢酸エチルで再抽出し、次いで、有機層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、固形物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、1:1~5:1の酢酸エチル-ヘキサンで溶出する)でさらに精製して、白色固形物として、表題化合物(67)を得た。MP範囲120~130℃;MS 455(MH⁺)。

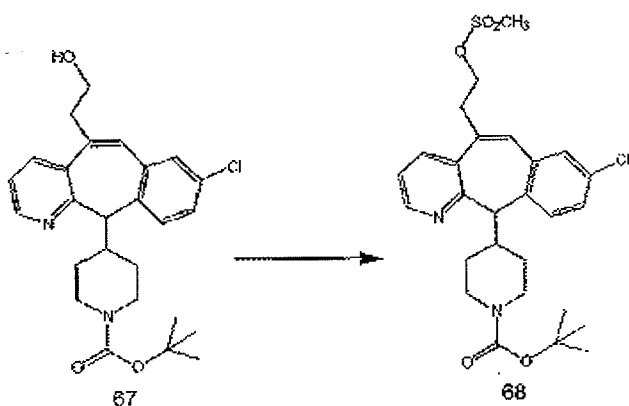
20

【0341】

(E. 化合物(68)の調製)

【0342】

【化114】



30

調製実施例6、工程Dから得た化合物(67)を、調製実施例3、工程Cで記述した様式と同じ様式で反応させて、桃色固形物として、表題化合物(68)を得た。

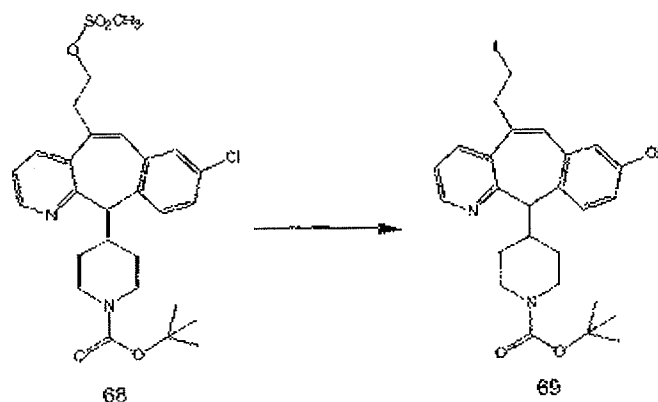
【0343】

(F. 化合物(69)の調製)

【0344】

40

【化115】



10

調製実施例6、工程Dから得た化合物(68)(0.1g、0.19mM)を、THF(2.5ml)に溶解した。その混合物に、LiI(Aldrich)(0.064g、0.48mM)を加え、そして室温で、一晚撹拌した。この反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂に吸収し、そしてブライン(25ml)で洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮して、黄色-褐色固形物として、表題化合物(69)を得た。

20

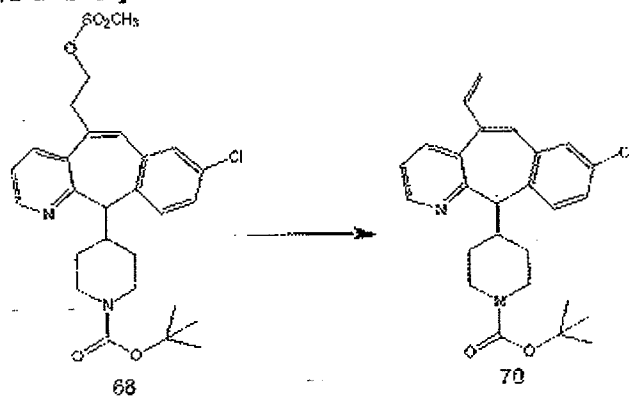
【0345】

(実施例20)

(化合物(70)の調製)

【0346】

【化116】



30

調製実施例6、工程Eから得た化合物(68)を、実施例8、工程Bで記述した様式と同じ様式で反応させて、白色固形物として、表題化合物(70)を得た。融点94~101℃。

40

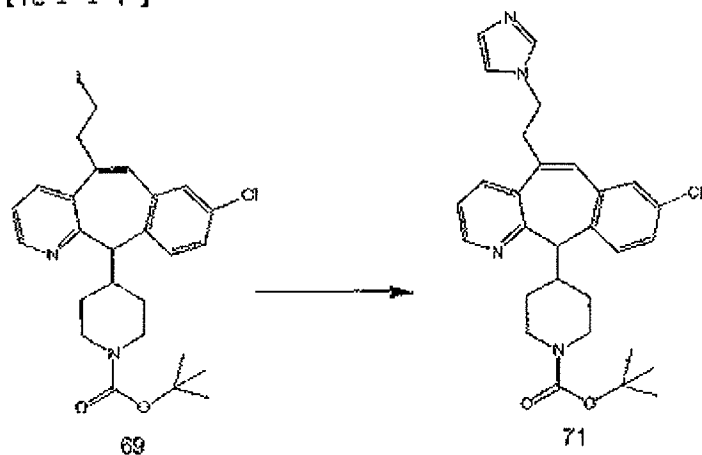
【0347】

(実施例21)

(化合物(71)の調製)

【0348】

【化117】



19

調製実施例6、工程Fから得た化合物(69)(0.3g、0.05mM)(CH₂ClN(1ml)中)に、イミダゾール(Aldrich)(0.014g、0.2mM)を加えた。その反応物を52℃まで加熱し、そして一晩撹拌した。この反応物を冷却し、濃縮し、次いで、酢酸エチルで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、0~5%メタノール/アンモニアで飽和;CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、白色固形物として、表題化合物(71)を得た。融点95~104℃;MS 505(MH⁺)。

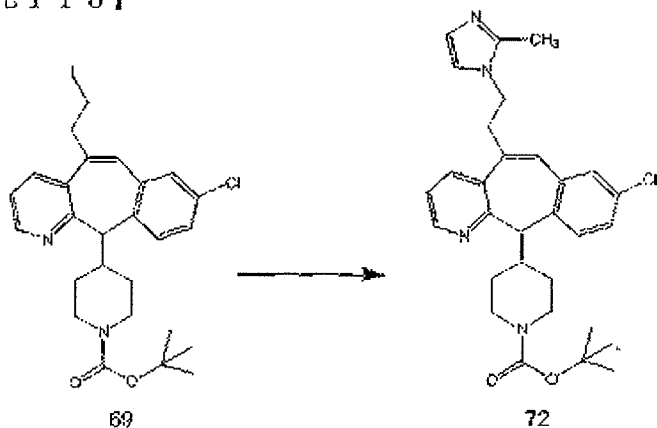
【0349】

(実施例22)

(化合物(72)の調製)

【0350】

【化118】



30

イミダゾールを2-メチルイミダゾールで置き換え、そして実施例21とほぼ同じ様式で反応させて、淡黄褐色固形物として、表題化合物(72)を得た。融点93~104℃。

40

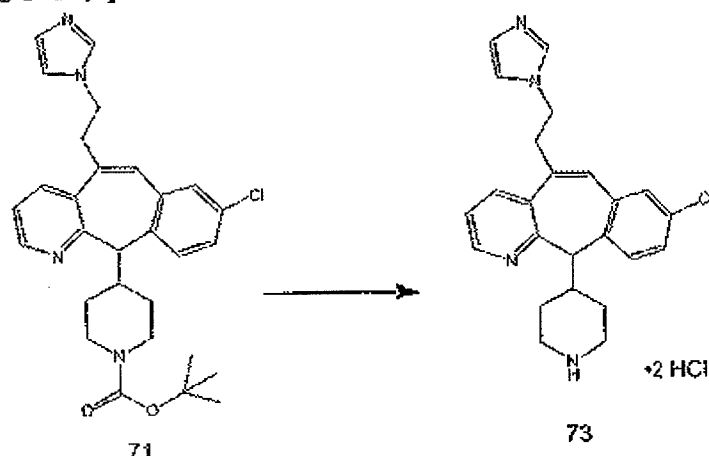
【0351】

(実施例23)

(化合物(73)の調製)

【0352】

【化119】



19

実施例21から得た化合物(71)(0.31g、0.06mM)を4M HCl/ジオキサン(0.5ml)に溶解し、そして1時間攪拌した。その反応混合物を濃縮すると、淡黄色固形物として、表題化合物(73)が得られた。融点195~205℃。

【0353】

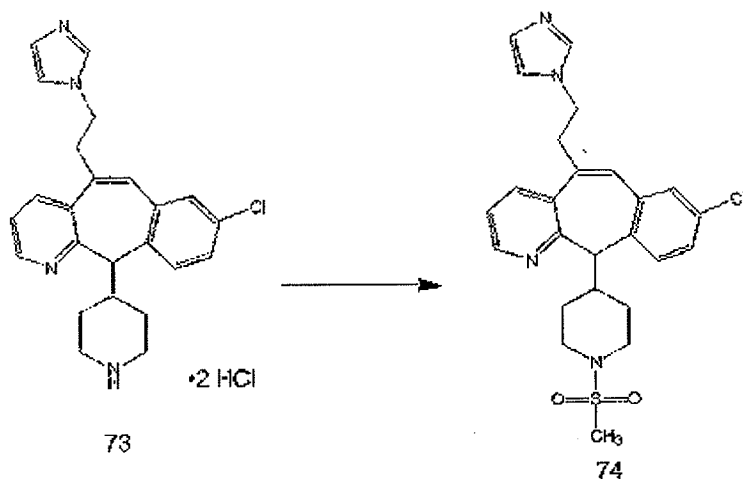
(実施例24)

(化合物(74)の調製)

20

【0354】

【化120】



39

実施例23から得た化合物(73)(0.026g、0.05mM)のCH₂Cl₂溶液に、トリエチルアミン(Aldrich)(0.046ml、0.33mM)を加え、続いて、塩化メタンスルホニル(Aldrich)(0.01ml、0.1mM)を加えた。その反応物を、室温で、36時間攪拌した。この反応物を飽和炭酸水素ナトリウム(50ml)でクエンチし、そして酢酸エチル(2×75ml)で抽出した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その生成物を分取薄層クロマトグラフィー(これは、90:10のCH₂Cl₂:アンモニアで飽和したメタノールで溶出する)で精製して、表題化合物(74)を得た。融点105~116℃。

40

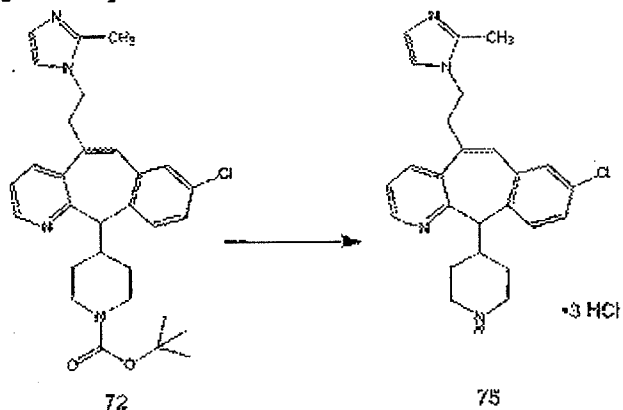
【0355】

(実施例25)

(化合物(75)の調製)

【0356】

【化 1 2 1】



19

実施例 2 2 から得た化合物 (7 2) を、4 M HCl / ジオキサンと共に、2 時間攪拌した。反応混合物を濃縮すると、灰白色固形物として、表題化合物 (7 5) が得られた。融点 1 8 5 ~ 2 0 3 °C。

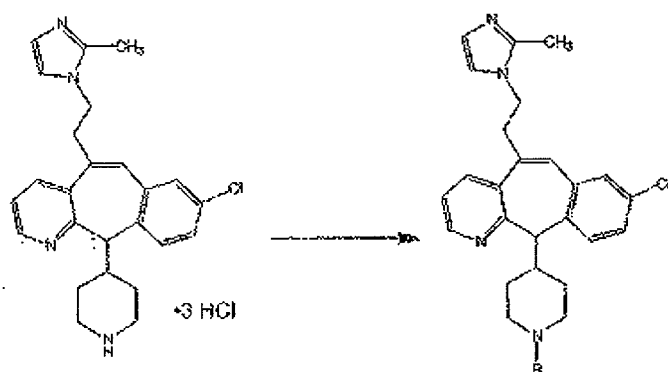
【 0 3 5 7 】

(実施例 2 6 ~ 2 9)

実施例 2 5 から得た化合物 (7 5) を、適切なイソシアネートで置き換えて、実施例 1 2 0 3 で記述した様式と同じ様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

【 0 3 5 8 】

【化122】



10

実施例	R=	化合物番号
26		(76), mp 133-144°C
27		(77), mp 131-140°C
28		(78), mp 125-132°C.
29		(79), mp 160-172°C

20

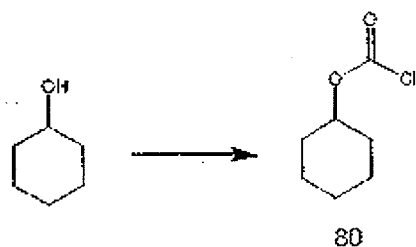
(実施例30)

(クロロギ酸シクロヘキシルの調製)

30

【0359】

【化123】



40

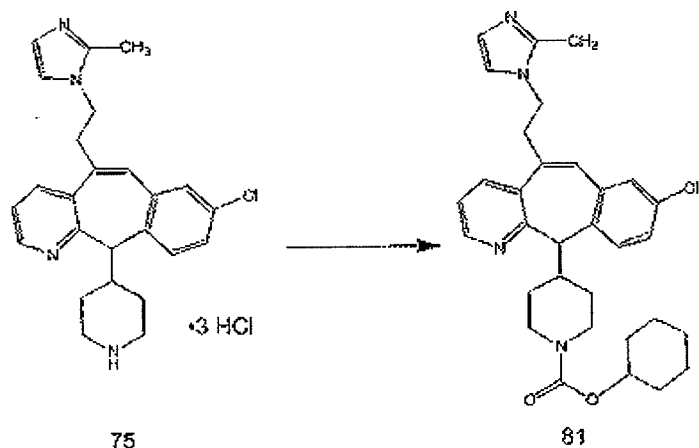
シクロヘキサノール (Aldrich) (25 ml、0.2 mol) の CH_2Cl_2 (50 ml) 溶液を、1 時間にわたって、0℃で、ホスゲンのトルエン溶液 (1.93 M 溶液 262 ml、0.5 mol) に滴下した。その反応物を、3 時間にわたって、室温まで温め、そして一晩攪拌した。揮発性物質を除去して、無色液体として、表題化合物 (80) を得た。

【0360】

(E. 化合物 (81) の調製)

【0361】

【化124】



19

そのイソシアネートを、実施例30、工程Aから得た酸塩化物(80)で置き換えて、実施例13で記述した様式と同じ様式で、実施例25から得た化合物(75)を反応させて、灰白色半固形物として、表題化合物(81)を得た。融点89~98℃。

【0362】

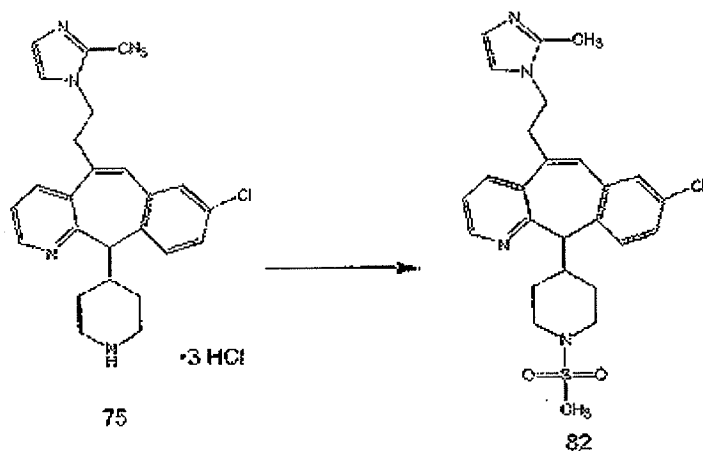
(実施例31)

(化合物(82)の調製)

20

【0363】

【化125】



30

そのイソシアネートを塩化メタンスルホニルで置き換えたこと以外は、実施例13で記述した様式と同じ様式で、実施例25から得た化合物(75)を反応させて、褐色半固形物として、表題化合物(82)を得た。融点120~129℃。

40

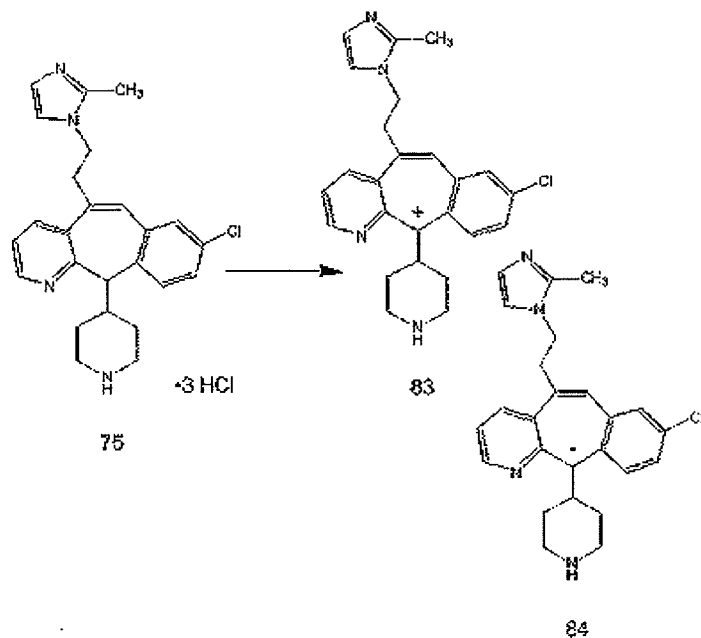
【0364】

(実施例32)

(化合物(75)の(+)および(-)エナンチオマー(83)および(84)への分離)

【0365】

【化126】



10

20

分取chiralpak-ADカラムクロマトグラフィー（これは、85：15：0.2%の2-プロパノール：ヘキサン／ジエチルアミンで溶出する）を使用して、化合物（75）を純粋（+）および（-）エナンチオマーに分離して、それぞれ、表題化合物（83）および（84）を得た。

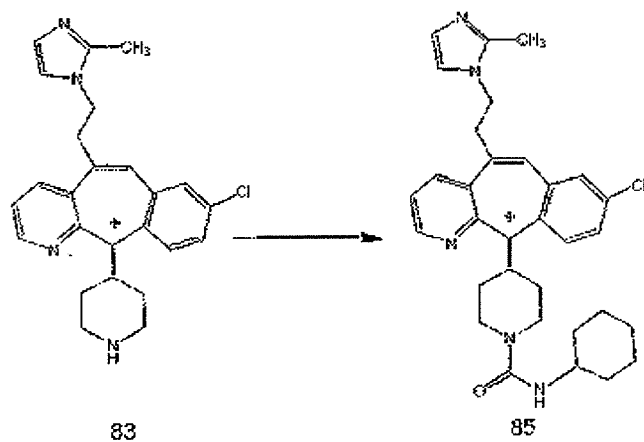
【0366】

（実施例33）

（化合物（85）の調製）

【0367】

【化127】



30

40

化合物（83）を、実施例27と同じ様式で反応させて、白色固形物として、表題化合物（85）を得た。融点122～129℃。

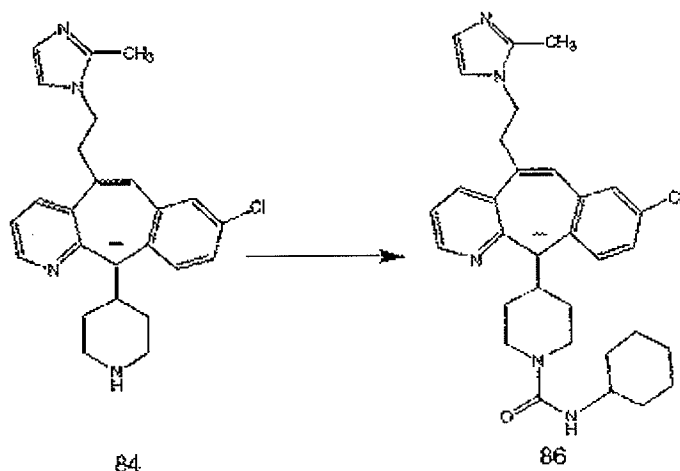
【0368】

（実施例34）

（化合物（86）の調製）

【0369】

【化128】



10

化合物(84)を、実施例27と同じ様式で反応させて、白色固形物として、表題化合物(86)を得た。融点118~133℃。

【0370】

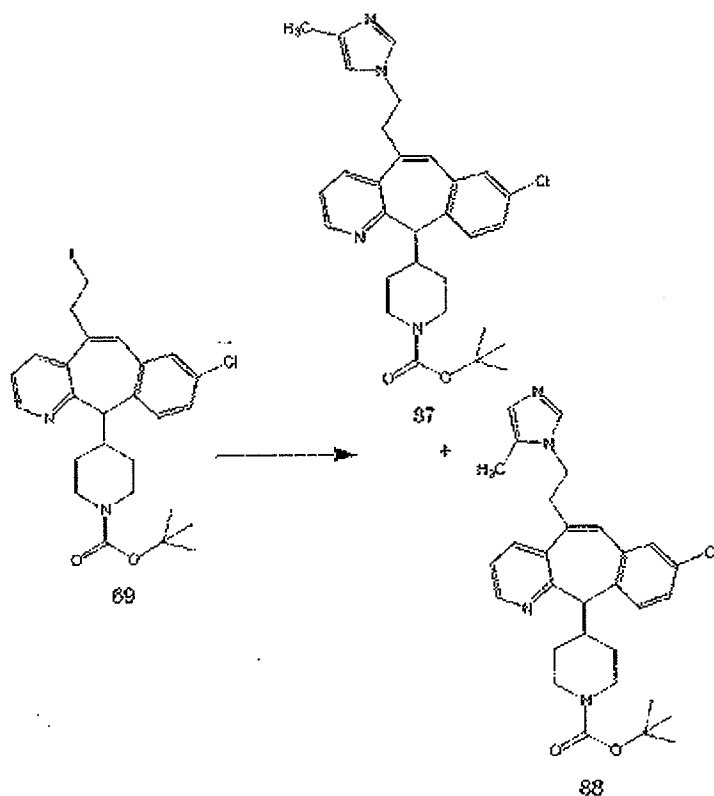
(実施例35)

(化合物(87)および(88)の調製)

20

【0371】

【化129】



30

40

実施例19から得た化合物(69)を、イミダゾールを4-メチルイミダゾールで置き換えて、実施例21で記述した様式と同じ様式で反応させて、4置換イミダゾール誘導体および5置換イミダゾール誘導体の混合物を得た。この混合物(0.234g、0.45mM)を、引き続いて、塩化トリチル(Aldrich)(0.047g、0.17mM)

50

）で処理し、そして分取薄層クロマトグラフィー（これは、1：6 %の酢酸エチルーアセトンで溶出する）で分離して、純粋な異性体（87）および（88）を得た。融点（87）97～107℃（白色固形物）。

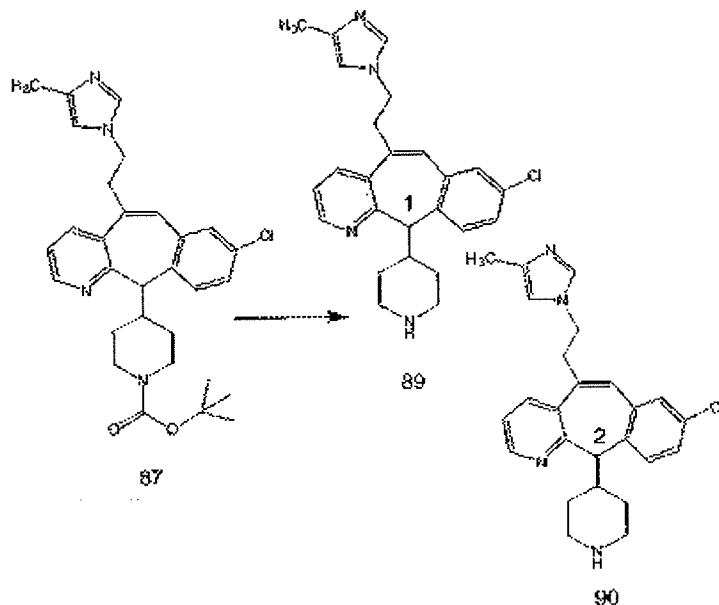
【0372】

（実施例36）

（化合物（89）の調製）

【0373】

【化130】



10

20

実施例35から得た化合物（87）（0.085g、0.16mM）を、実施例25で記述した様式と同じ様式で反応させた。得られたエナンチオマー混合物を、次いで、分取Chiralpak-ADカラムクロマトグラフィー（これは、15～85%イソプロパノール-ヘキサン、0.2%ジエチルアミンで溶出する）で分離して、灰白色固形物として、エナンチオマー1および2を得た。

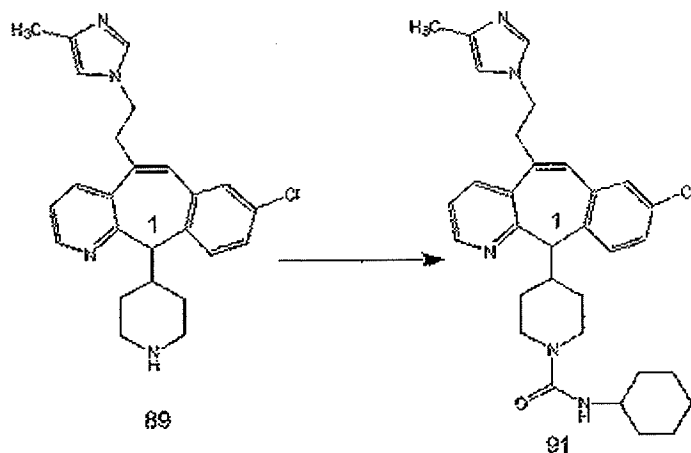
【0374】

（実施例37）

（化合物（91）の調製）

【0375】

【化131】



40

50

実施例 36 から得た鏡像異性的に純粋な化合物 (89) (0.02 g、0.049 mM) を、実施例 27 と同じ様式で反応させて、白色固形物として、表題化合物 (91) を得た。融点 130 ~ 142 °C。

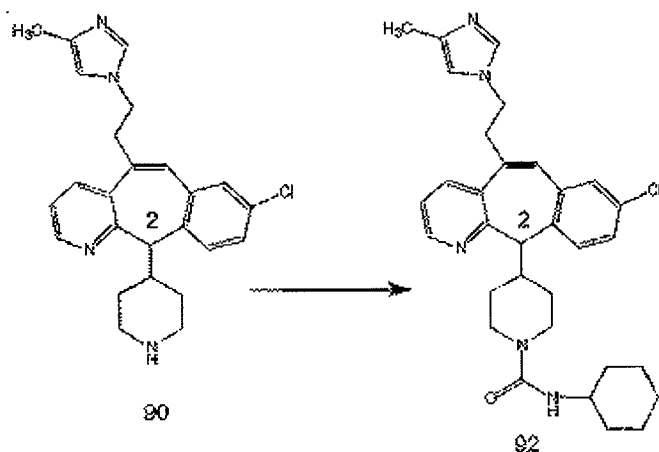
【0376】

(実施例 38)

(化合物 (92) の調製)

【0377】

【化132】



10

20

実施例 36 から得た鏡像異性的に純粋な化合物 (90) (0.023 g、0.054 mM) を、実施例 27 と同じ様式で反応させて、白色固形物として、表題化合物 (92) を得た。融点 125 ~ 135 °C。

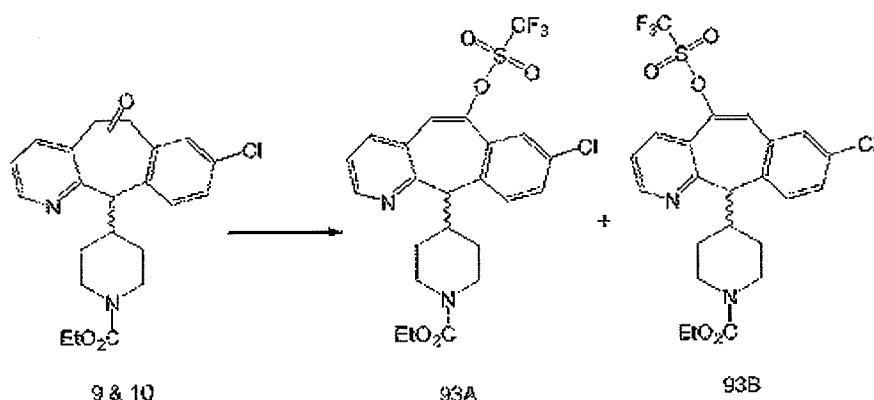
【0378】

(調製実施例 7)

(A. 化合物 (93A および B))

【0379】

【化133】



30

40

調製実施例 1、工程 F から得たピペリジニル化合物 (9) および (10) の混合物を、THF 中にて、-78 °C で、LDA (1.1 当量) と反応させ、そして 1.5 時間撹拌した。この混合物を -20 °C まで温め、次いで、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (1.1 当量) を加えた。室温で一晩撹拌し、次いで、混合物を EtOAc で抽出し、そして H₂O で洗浄した。Na₂SO₄ で乾燥し、そして濃縮した。フラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し分離すると、純粋化合物 (93A および 93B) が得られた。

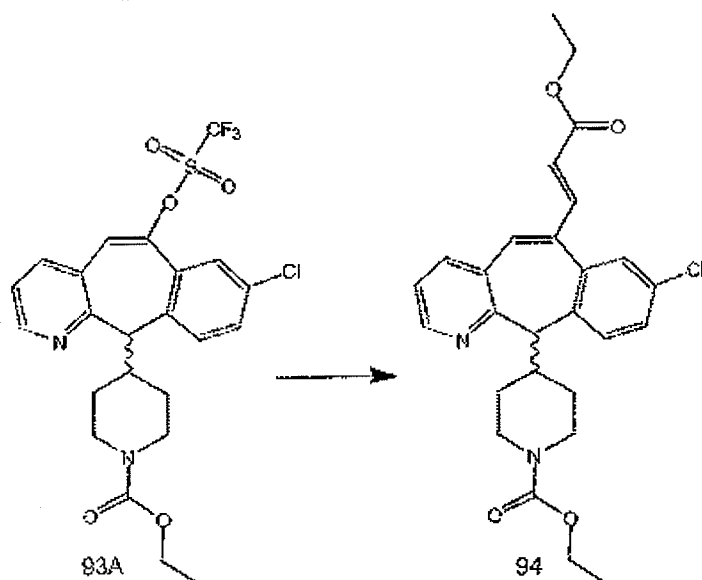
【0380】

50

(E. 化合物 (94) の調製)

【0381】

【化134】



19

20

上で得た化合物 (93A) を DMF に溶解した。Et₃N (2.9 当量)、アクリル酸エチル (5.4 当量)、K₂CO₃ (5 当量)、Bu₄NBr (2 当量) および酢酸パラジウム (II) (0.13 当量) を連続して加えた。その混合物を撹拌し、そして 4 時間にわたって、100℃まで加熱した。冷却した後、その混合物を濃縮し、その残留物を CH₂Cl₂ に吸収し、そして CH₂Cl₂/H₂O で抽出した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、次いで、濃縮し、その残留物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (94) を得た。

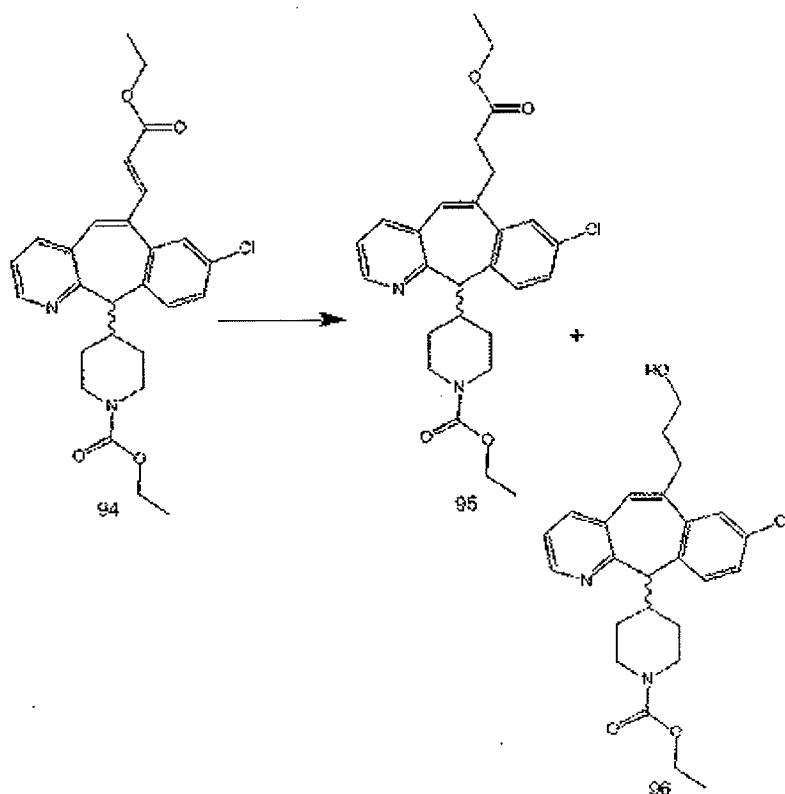
【0382】

30

(C. 化合物 (95) の調製)

【0383】

【化135】



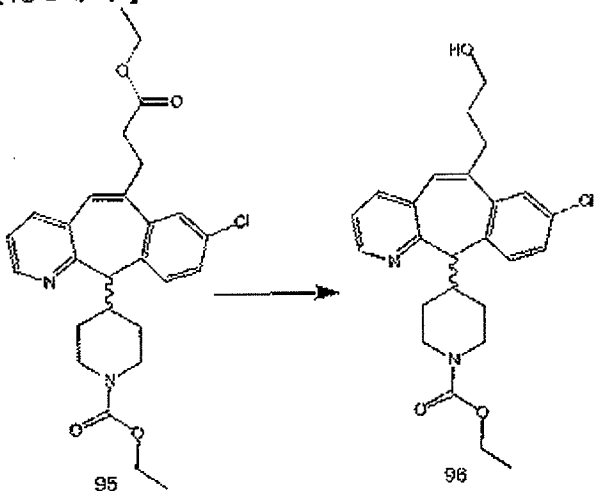
化合物(94)を、氷浴で冷却したEtOHに溶解し、そしてNaBH₄(15当量)と3分間反応させた。次いで、CuCl(2当量)を加え、そして室温で、2時間撹拌した。その混合物を濾過し、濃縮し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。水で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして表題化合物(95)およびヒドロキシ化合物(96)の混合物に濃縮した。

【0384】

(D、化合物(96)の調製)

【0385】

【化136】



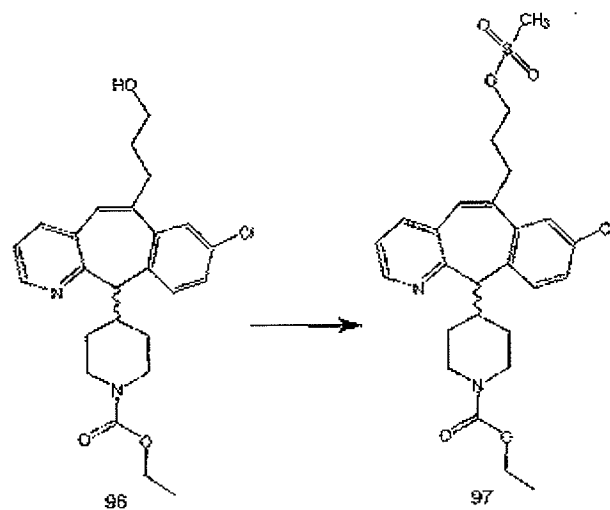
次いで、化合物(95)を、THF中にて、還流温度で、4時間にわたって、LiBH₄(3当量)とさらに反応させた。EtOAcを加え、その混合物をNa₂CO₃で洗浄し、次いで、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、表題化合物(96)を得た。

【0386】

(E. 化合物(97)の調製)

【0387】

【化137】



10

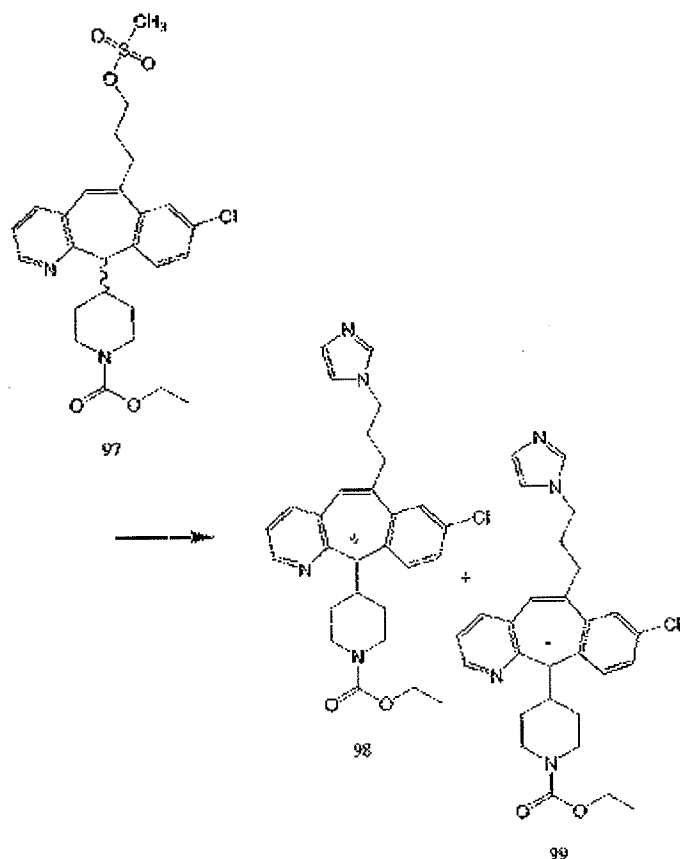
化合物(96)をCH₂Cl₂に溶解し、Et₃N(3当量)を加え、続いて、塩化メ
タンスルホニル(1.5当量)を加えた。その混合物を、室温で、一晩攪拌し、次いで、
CH₂Cl₂で希釈し、そしてNa₂CO₃で洗浄した。NaSO₄で乾燥し、そして濃
縮して、表題化合物(97)を得た。

【0388】

(F. 化合物(98)および(99))

【0389】

【化 1 3 8】



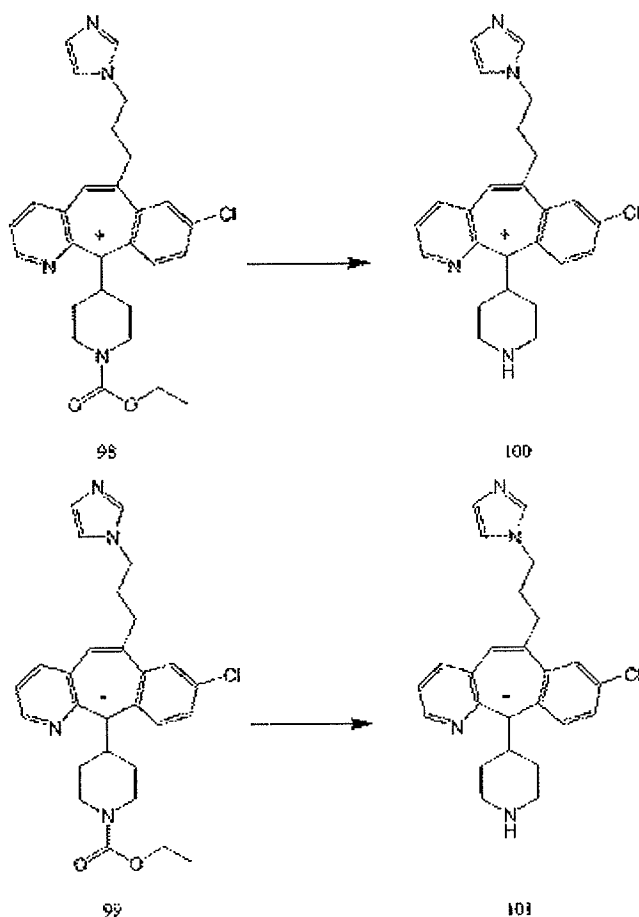
ナトリウムイミダゾール (Aldrich) の DMF 溶液に、NaH (2 当量) を加えた。15 分間攪拌し、次いで、化合物 (97) (上で得た) (1 当量) を加え、そして室温で、一晩攪拌した。その反応混合物を濃縮し、次いで、酢酸エチルで抽出した。Na₂CO₃ で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、次いで、濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィーで精製した。純粋 (+) エナンチオマーおよび純粋 (-) エナンチオマーのそれ以上の分離は、chiracel AD カラムで達成して、表題化合物 (98) および (99) を得た。

【0390】

(G、化合物 (100) および (101))

【0391】

【化139】



10

20

化合物(98)および(99)を、濃HCl中で5時間還流することにより、個々に、それらの遊離アミンに加水分解した。その反応混合物を氷に別々に注ぎ、そしてNH₄OHで塩基化した。次いで、これらの溶液をCH₂Cl₂で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、表題化合物(100)および(101)を得た。

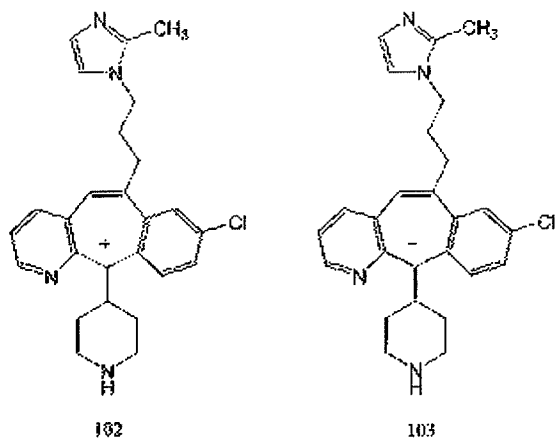
【0392】

(調製実施例8)

(化合物(102)および(103)の調製)

【0393】

【化140】



40

50

工程Fにおいて、ナトリウムイミダゾールを2-メチルイミダゾールで置き換えて、実施例7、工程A～Gで記述した様式と類似の様式で、表題化合物(102)および(103)を調製した。

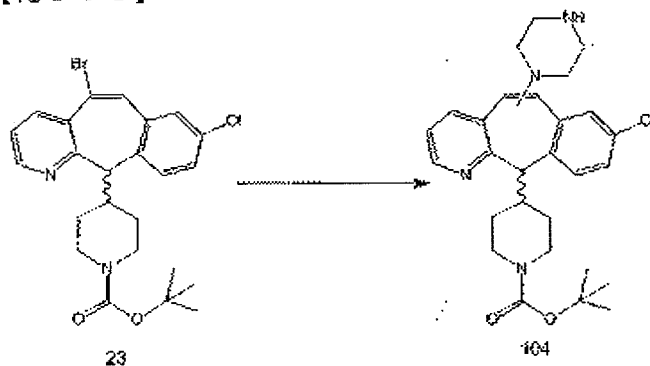
【0394】

(調製実施例9)

(A. 化合物(104))

【0395】

【化141】



19

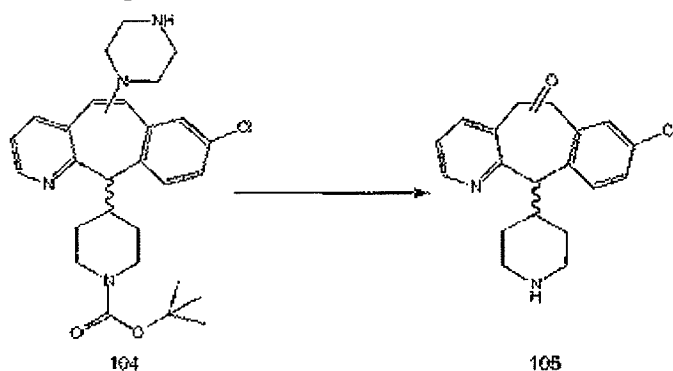
調製実施例4から得た化合物(23)を、調製実施例1、工程Eで記述した様式と同じ様式で、ピペラジンと反応させて、表題化合物(104)を得た。

【0396】

(B. 化合物(105)の調製)

【0397】

【化142】



30

上から得た化合物(104)を、還流温度で、一晩にわたって、6N HClで加水分解した。冷却した反応混合物を50重量% NaOHで塩基化し、次いで80% THF-EtOAcで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、表題化合物(105)を得た。

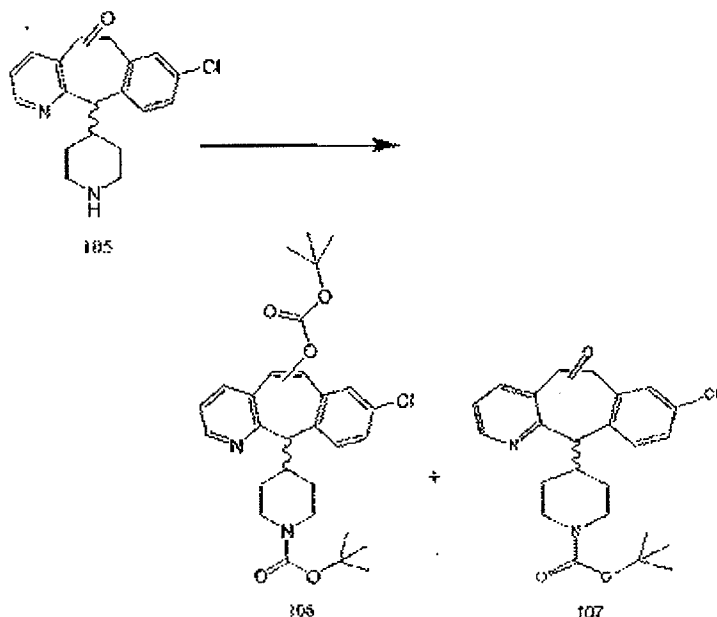
【0398】

(C. 化合物(106)および(107)の調製)

【0399】

40

【化143】



10

20

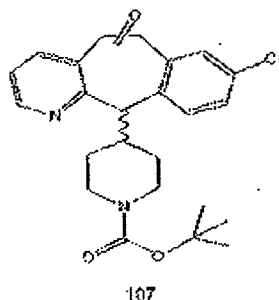
化合物(105)を50:1のMeOH:H₂Oに溶解し、次いで、ジ-第三級ブチルジカーボネート(2当量)を加えた。pHを9に調節し、そして室温で、4時間撹拌した。その反応混合物を濃縮し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。その有機層をNa₂CO₃で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、表題化合物(106)および(107)の混合物を得た。

【0400】

(D. 化合物(107)の調製)

【0401】

【化144】



30

上記工程Cから得た化合物(106)および(107)の混合物に、80%MeOH/H₂O中にて、室温で、炭酸セシウム(2当量)を加えた。その反応物を一晩撹拌した。次いで、この混合物を濃縮し、CH₂Cl₂で抽出し、H₂Oで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、表題化合物(107)を得た。

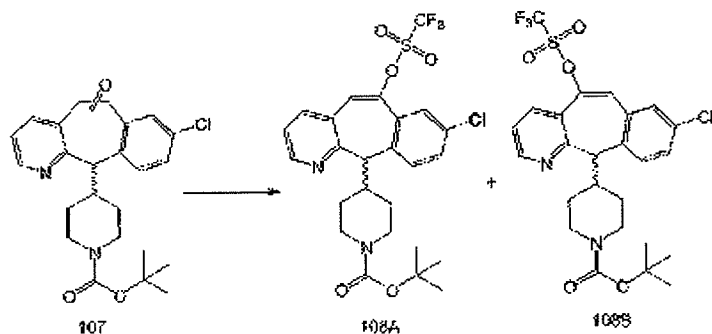
【0402】

(E. 化合物(108AおよびB)の調製)

【0403】

40

【化145】



10

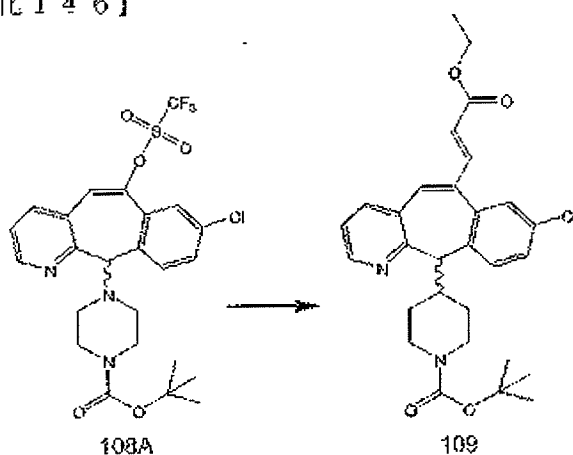
調製実施例7、工程Aで記述した様式と類似の様式で、化合物（107）をN-フェニルトリフルオロメタンスルホンアミドと反応させて、表題化合物（108Aおよび108B）を得た。

【0404】

（F、化合物（109）の調製）

【0405】

【化146】



20

30

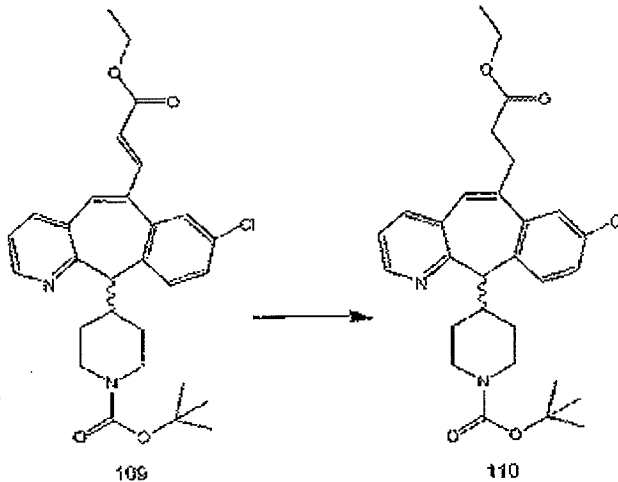
調製実施例7、工程Bで記述した様式と類似の様式で、化合物（108A）をアクリル酸エチルと反応させて、表題化合物（109）を得た。

【0406】

（G、化合物（110）の調製）

【0407】

【化147】



19

調製実施例7、工程Cで記述した様式と類似の様式で、化合物（109）を NaBH_4 および CuCl と反応させて、表題化合物（110）を得た。

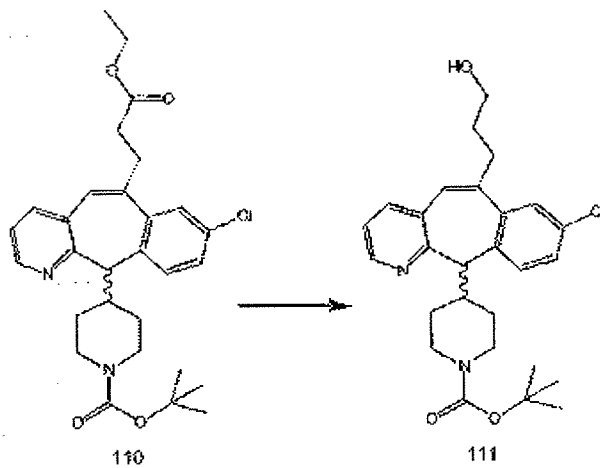
【0408】

(H. 化合物（111）の調製)

【0409】

20

【化148】



30

化合物（110）をTHFに溶解し、次いで、 $1\text{M LiAlH}_4/\text{THF}$ （1当量）を加え、そして室温で、1.5時間撹拌した。その混合物に、 H_2O および15% NaOH を加え、次いで、 EtOAc で抽出した。その反応物をブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー（これは、20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出する）で精製すると、ヒドロキシ表題化合物（111）が得られた。

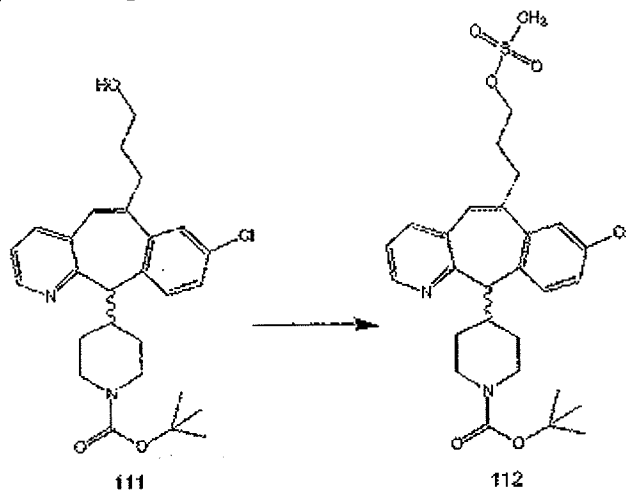
【0410】

(I. 化合物（112）の調製)

【0411】

40

【化 1 4 9】



19

調製実施例 7、工程 E で記述した様式と類似の様式で、化合物 (111) を塩化メタンスルホニルと反応させて、表題化合物 (112) を得た。

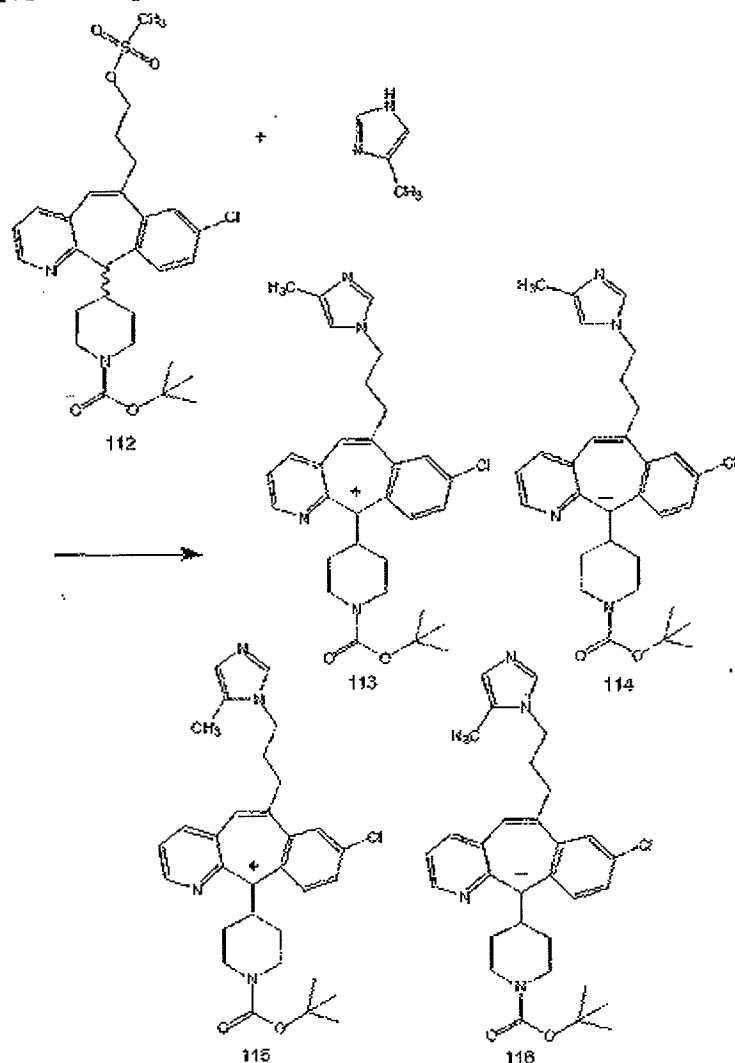
【0 4 1 2】

(J. 化合物 (113)、(114)、(115) および (116) の調製)

20

【0 4 1 3】

【化150】



ナトリウムイミダゾールを4-メチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例7、工程Fと類似の様式で、化合物(112)を反応させた。(+, -)4および(+, -)5-メチルイミダゾールの混合物が得られた。この混合物を、実施例11で記述した様式と類似の様式で処理して、純粋な立体異性体(113)、(114)、(115)および(116)を得た。

【0414】

(K. 化合物(117)および(118)の調製)

【0415】

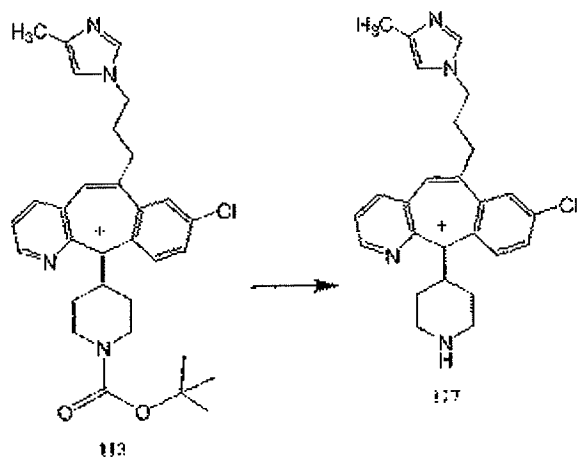
10

20

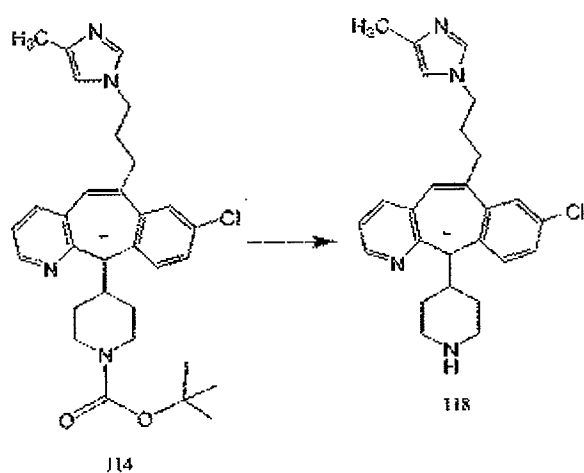
30

40

【化151】



10



20

化合物(113)および(114)を、HCl/ジオキサン中で4時間撹拌することにより、それらの遊離アミンに加水分解した。次いで、これらの混合物を乾燥状態まで濃縮して、表題化合物(117)および(118)を得た。

30

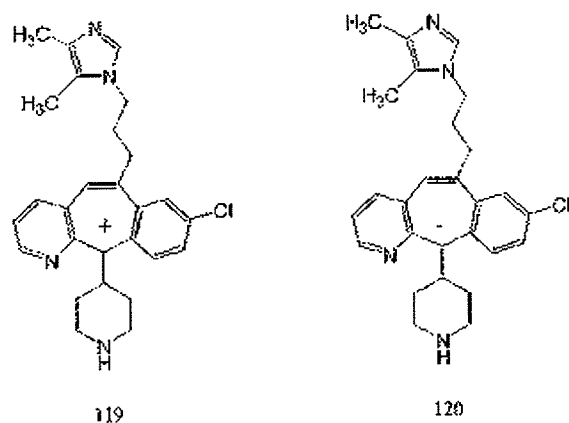
【0416】

(調製実施例10)

(化合物(119)および(120))

【0417】

【化152】



40

工程Jで4,5-ジメチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例9、工程A~Kで記

50

述した様式と類似の様式で、表題化合物（１１９）および（１２０）を調製した。

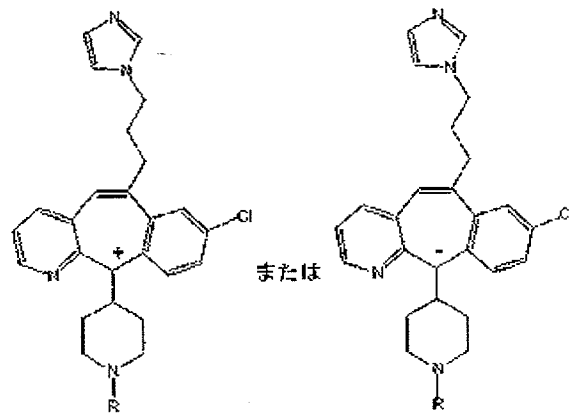
【０４１８】

（調製実施例３９～４５）

適切なイソシアネートまたはクロロホルメートで置き換えて、実施例１３で記述した様式と類似の様式で、調製実施例７から得た化合物（１００）または（１０１）を反応させて、以下の化合物を調製した：

【０４１９】

【化１５３－１】



19

20

実施例 R=	化合物番号
--------	-------

【０４２０】

【化１５３－２】

39		(121) および (122)
40		(123) および (124)
41		(125) および (126)
42		(127) および (128)
43		(129) および (130)
44		(131) および (132)
45		(133) および (134)

30

40

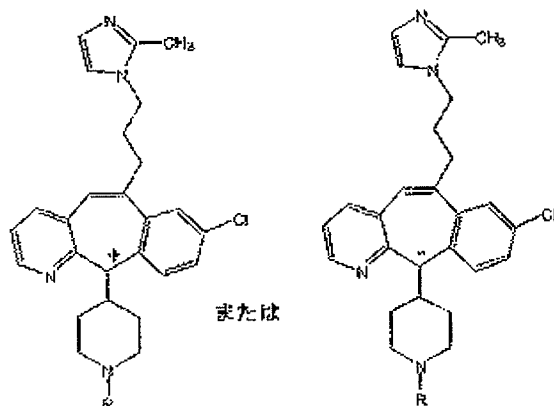
（調製実施例４６～５１）

50

適切なイソシアネートまたはクロロホルメートで置き換えて、実施例 13 で記述した様式と類似の様式で、調製実施例 8 から得た化合物 (102) または (103) を反応させて、以下の化合物を調製した：

【0421】

【化154】



10

実施例	R=	化合物番号
46		(135) および (136).
47		(137) および (138).
48		(139) および (140).
49		(141) および (142).
50		(143) および (144).
51		(145) および (146).

20

30

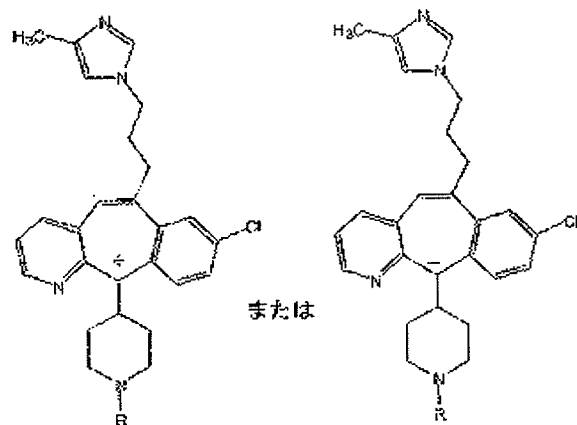
(実施例 52 ~ 59)

適切なイソシアネート、クロロホルメートまたは塩化スルホニルで置き換えて、実施例 13 で記述した様式と類似の様式で、調製実施例 9 から得た化合物 (117) または (118) を反応させて、以下の化合物を調製した：

40

【0422】

【化155-1】



10

実施例	R=	化合物番号
52		(147) および (148)
53		(149) および (150)
54		(151) および (152).
55		(153) および (154).
56		(155) および (156)
57		(157) および (158).

20

30

【0423】

【化155-2】

58		(159) および (160).
59		(161) および (162).

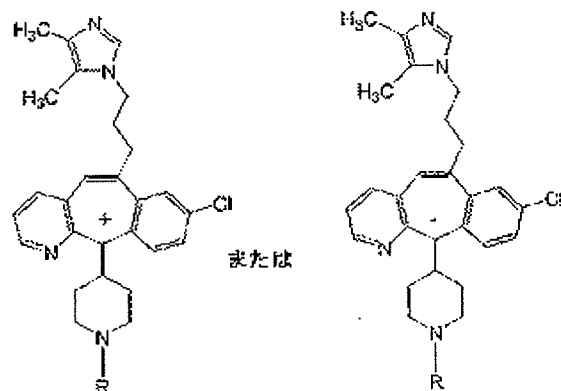
40

(実施例60～69)

適切なイソシアネート、クロロホルメートまたは塩化スルホニルで置き換えて、実施例13で記述した様式と類似の様式で、調製実施例10から得た化合物(119)または(120)を反応させて、以下の化合物を調製した：

【0424】

【化156-1】



10

実施例 R=	化合物番号
60	(163) および (164)
61	(165) および (166)
62	(167) および (168)
63	(169) および (170)

20

【0425】

30

【化156-2】

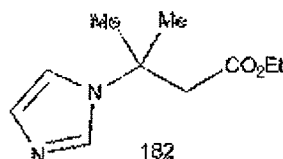
64	(171)
65	(172) および (173)
66	(174) および (175)
67	(176) および (177)
68	(178) および (179)
69	(180) および (181)

40

(A. 化合物 (182) の調製)

【0426】

【化157】



2, 2-ジメチルアクリル酸エチル (50.0 g、2.0 当量) を、90℃で、48時間 10
 にわたって、イミダゾール (13.28 g、200 mmol) と共に撹拌した。得られた溶液を冷却し、 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) 300 mL で希釈し、そして分離した。その水層を CH_2Cl_2 (2×75 mL) で抽出し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で濃縮した。その粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、 CH_2Cl_2 中の 10% MeOH 溶液を使用する) で精製して、透明 20
 オイルとして、純粋生成物を得た。CIMS: $\text{MH}^+ = 197$ 。

【0427】

(B. 化合物 (183) の調製)

【0428】

【化158】



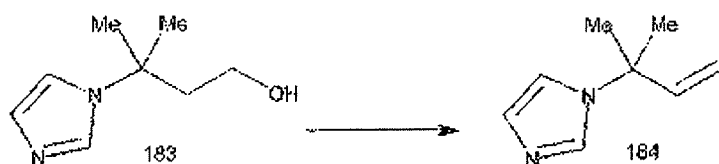
調製実施例 11、工程 A (10.0 g、50.96 mmol) から得た表題化合物の溶液を、 LiAlH_4 (51 mL、1 M エーテル溶液、1.0 当量) で処理した。その反応 30
 混合物を 1 時間撹拌した後、飽和 Na_2SO_4 (約 3.0 mL) を滴下することにより、クエンチした。得られたスラリーを Na_2SO_4 (固形物) で乾燥し、 EtOAc (100 mL) で希釈し、そしてセライトのプラグで濾過した。その濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを、さらに精製することなく使用した。CIMS: $\text{MH}^+ = 155$ 。

【0429】

(C. 化合物 (184) の調製)

【0430】

【化159】



Ph_3P (3.95 g、1.2 当量) およびイミダゾール (1.02 g、1.2 当量) の CH_2Cl_2 (30 mL) 溶液に、15 分間にわたって、少しずつ、ヨウ素 (3.83 40
 g、1.2 当量) を加え、続いて、調製実施例 11、工程 B から得た表題化合物 (3.83 g、12.56 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を 1 時間撹拌した後、減圧中で濃縮した。その残留物を THF (100 mL) に溶解し、 KOt-Bu (4.51 g、3.2 当量) で処理し、そして室温で、一晚撹拌した。その反応 50
 混合物を水 (100 mL) および CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、分離し、その

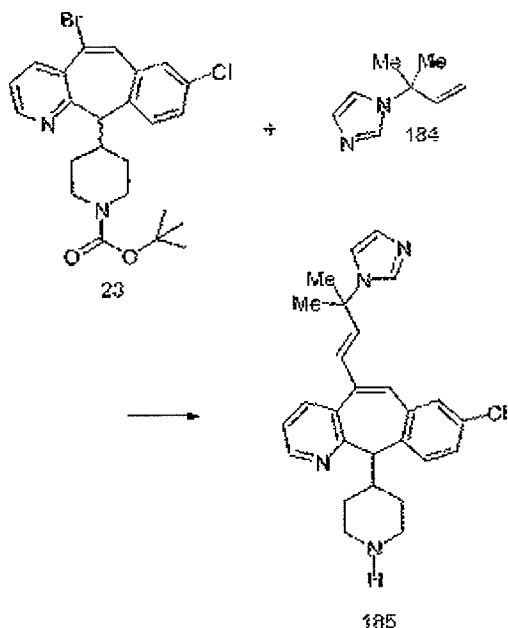
水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 50 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、純粋な EtOAc に次いで、 EtOAc 中の5% MeOH を使用する）で精製して、淡黄色オイル（184）を得た。 $\text{CIMS}:\text{MH}^+ = 137$ 。

【0431】

(D. 化合物 (185) の調製)

【0432】

【化160】



10

20

調製実施例11、工程Cから得た表題化合物（184）（0.30g、2.0当量）、化合物（23）（0.50g、1.02mmol）、 Bu_4NEt （0.66g、2.0当量）、TEA（2.84mL、20当量）および K_2CO_3 （0.70g、5.0当量）のDMF（10mL）溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.023g、1.0mol%）を加えた。得られた溶液を、48時間にわたって、 100°C まで加熱し、室温まで冷却し、そして減圧下にて、濃縮した。その残留物を水（50mL）および CH_2Cl_2 （50mL）で希釈し、分離し、その水層を CH_2Cl_2 （ $2 \times 25 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（これは、溶離液として、 CH_2Cl_2 中の8% MeOH 溶液を使用する）で精製して、化合物（184）およびカップリング生成物（185）の4:1混合物を得た。この混合物（0.27g）を、 CH_2Cl_2 :TFA（7.0mL、5:2）中で、1.5時間撹拌した。その粗生成物を減圧下にて濃縮し、 NaOH （1N）で中和し、そして CH_2Cl_2 （ $3 \times 20 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮した。その粗残留物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、15%（ MeOH 中の10% NH_4OH ） CH_2Cl_2 溶液を使用する）で精製して、黄褐色固形物として、表題化合物（185）を得た。 $\text{LCMS}:\text{MH}^+ = 445$ 。

30

40

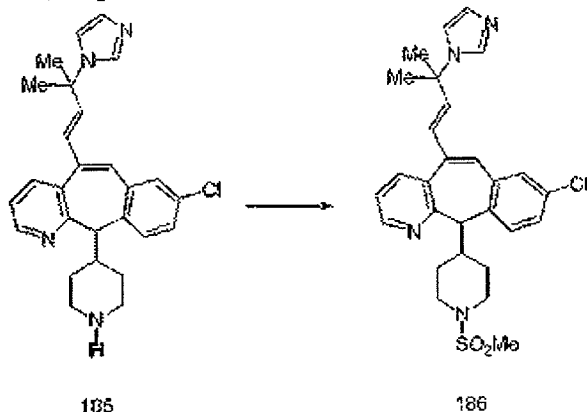
【0433】

(実施例70)

(化合物 (186) の調製)

【0434】

【化161】



19

調製実施例11、工程Dから得た化合物(185)(0.02g、0.045mmol)およびTEA(0.010mL、1.5当量)のCH₂Cl₂(1mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(0.005mL、1.3当量)を加えた。得られた溶液を、室温で、12時間攪拌し、そして飽和NaHCO₃(5mL)で希釈し、分離し、その水層をCH₂Cl₂(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(これは、溶離液として、8%(MeOH中の10%NH₄OH)CH₂Cl₂溶液を使用する)で精製して、
 20 黄褐色固形物として、表題化合物(186)を得た。融点124~129℃;LCMS: MH⁺ = 523。

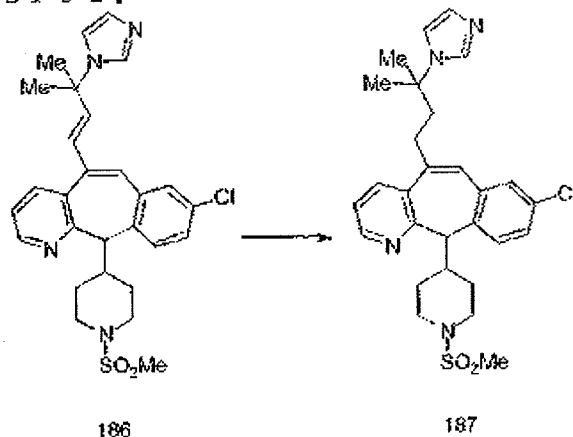
【0435】

(実施例71)

(化合物(187)の調製)

【0436】

【化162】



39

40

実施例70から得た化合物(186)(0.08g、0.0153mmol)およびDBU(0.11mL、5.0当量)のトルエン(5mL)溶液に、pTosNHNH₂(0.085g、3当量)を加え、そして得られた溶液を還流状態まで加熱した。引き続き、2時間ごとに、6時間にわたって、この溶液を冷却し、そして追加pTosNHNH₂(3.0当量)を加え、その溶液を還流状態まで加熱した。その最後の添加に続いて還流状態で2時間加熱した後、この溶液を冷却し、CH₂Cl₂(25mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×20mL)で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー(これは、溶離液として、5%(MeOH中の10%NH₄OH)CH₂Cl₂溶液を使用する)で精製して、黄褐色固形物として、表題化合物(187)を得た。融点1
 50

12~116℃; LCMS: $MH^+ = 525$ 。

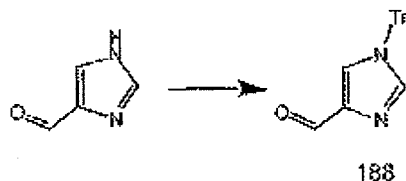
【0437】

(調製実施例12)

(A. 化合物(188)の調製)

【0438】

【化163】



19

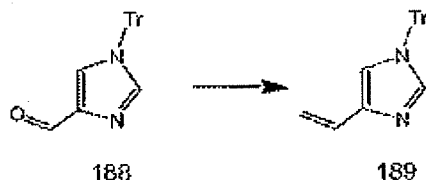
文献化合物1H-イミダゾール-4-カルボアルデヒドを、文献手順(Kelleyら: J. Med. Chem. 20(5), (1977), 721)に従ってトリチル化して、表題化合物(188)を得た。

【0439】

(B. 化合物(189)の調製)

【0440】

【化164】



20

nBuLi (2.00 mL, 2.2当量; ヘキサン中で1.7M)を、少しずつ、THF (10 mL)中の Ph_3PCl_2Br (1.4 g, 2.3当量)に加えた。得られた橙色溶液を、室温で、30分間撹拌した後、 $-78^\circ C$ まで冷却し、そしてTHF (7.0 mL)中のトリチル保護1(3)H-イミダゾール-4-カルボアルデヒド (0.50 g, 1.48 mmol)を加えた。得られた溶液を室温までゆっくりと温め、そして一晩撹拌した。その反応を、水 (20 mL)を加えることによりクエンチし、そして CH_2Cl_2 (3×20 mL)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、45%ヘキサンのEtOAc溶液を使用する)で精製して、白色固形物として、表題化合物(189)を得た。

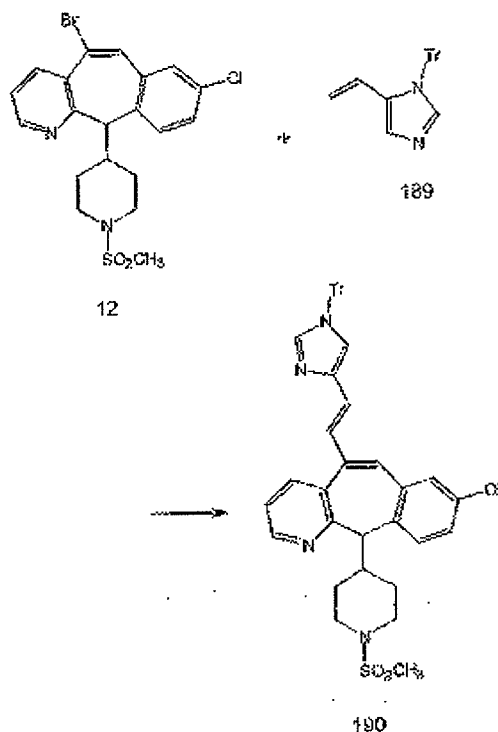
【0441】

(C. 化合物(190)の調製)

【0442】

30

【化165】



10

20

調製実施例2、工程Bから得た化合物(12)(0.44g、0.95mmol)、調製実施例12、工程Bから得た化合物(189)(0.32g、1.0当量)、 Bu_4NBr (0.61g、2.0当量)、および K_2CO_3 (0.66g、5.0当量)のDMF(8.0mL)溶液に、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.021g、0.10当量)を加えた。得られた溶液を、一晩にわたって、 100°C まで加熱し、冷却し、そして減圧下にて濃縮した。その残留物を水(50mL)および CH_2Cl_2 (50mL)で希釈し、分離し、その水層を CH_2Cl_2 ($2 \times 50\text{mL}$)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(これは、溶離液として、100%EtOAcを使用する)で精製した。LCMS: 723 (M^+)。

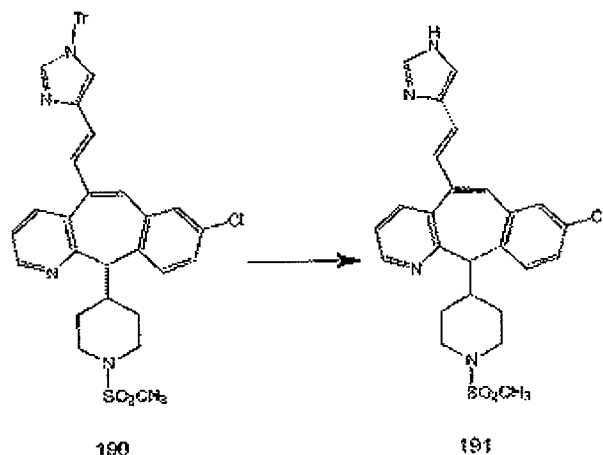
【0443】

(実施例72)

(化合物(191)の調製)

【0444】

【化166】



19

調製実施例12、工程Cから得た表題化合物（1.43g、1.97mmol）の水溶液（70mL）に、AcOH（70mL）を加えた。得られた溶液を、還流状態で、2時間加熱し、室温まで冷却し、そして50重量%NaOHを滴下することにより中和した。次いで、その溶液をCH₂Cl₂（3×200mL）で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥し、そして減圧下にて濃縮した。その粗生成物をフラッシュカラムクロマト 20
グラフィー（これは、溶離液として、10%（MeOH中の10%NH₄OH）CH₂Cl₂溶液を使用する）で精製した。融点190℃（dec.）；LCMS；MH⁺ = 483。

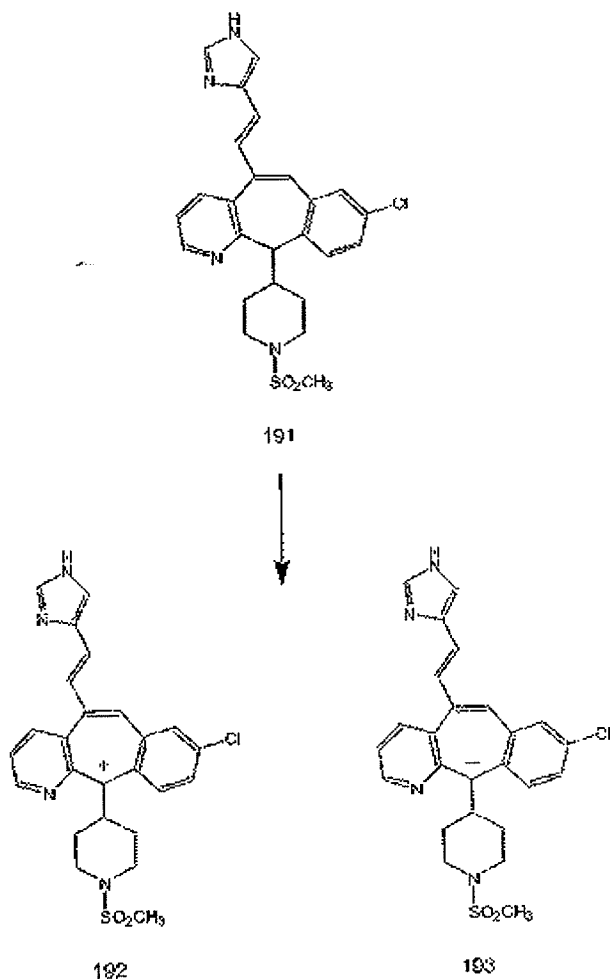
【0445】

（実施例73）

（化合物（192）および（193）の分離）

【0446】

【化167】



19

20

実施例72から得た表題化合物(191)を、分取HPLC(これは、Chiralpak ADカラムを使用して、70:30のヘキサン:iPrOH(これは、溶離液として、0.2%ジエチルアミンを含有する)で溶出する)により、個々の(+)-および(-)-エナンチオマーに分離した。

【0447】

【化167A】

化合物(192): FABMS: MH^+ = 481; mp = 109-112 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +398° (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

化合物(193): FABMS: MH^+ = 481; mp = 128-129 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -367° (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

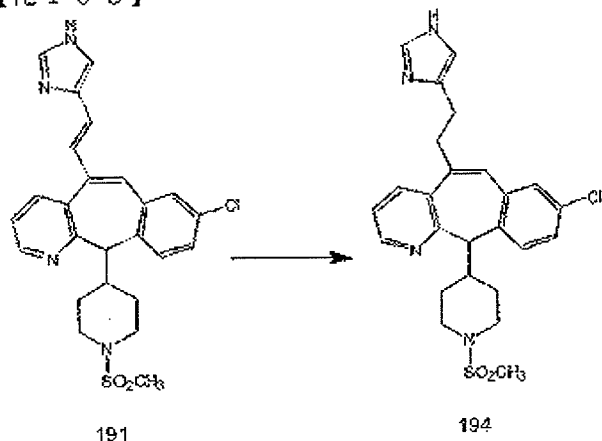
40

(実施例74)

(化合物(194)の調製)

【0448】

【化168】



19

実施例72から得た表題化合物(191)をトルエン(50mL)に溶解し、そしてDBU(0.26mL、5.0当量)およびpTosNHNH₂(0.33g、3.3当量)を加えた。得られた溶液を還流状態まで2.5時間加熱した後、室温まで冷却し、そして追加pTosNHNH₂(0.33g、3.3当量)を加えた。その反応混合物を、還流状態で、さらに2時間加熱し、そして室温まで冷却した。得られた溶液を飽和NaHCO₃(100mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂(3×100mL)で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(これは、溶離液として、5%(MeOH中の10%NH₄OH)CH₂Cl₂溶液を使用する)で精製して、純粋生成物(194)を得た。融点=158~162℃:LCMS:MH⁺=483。

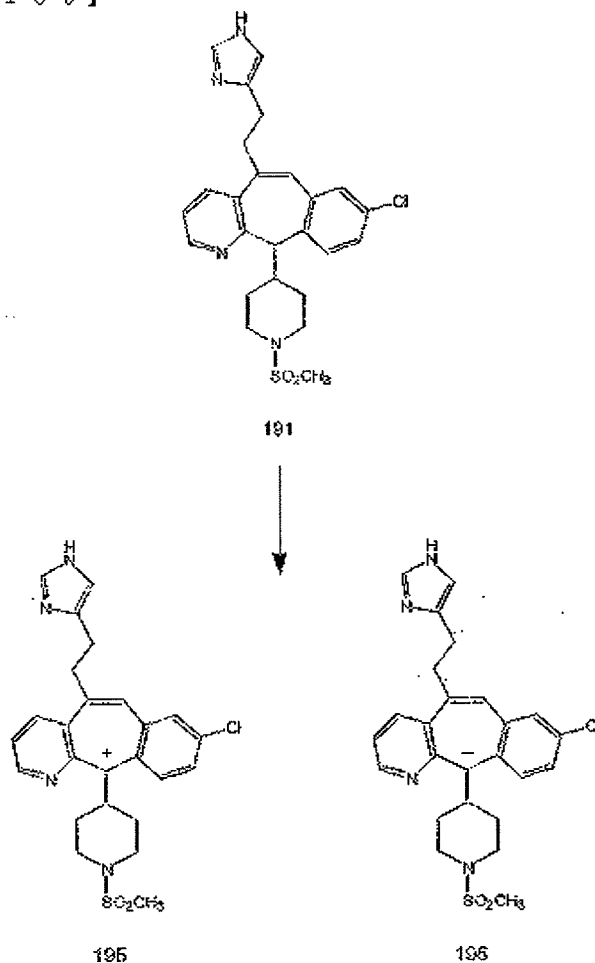
【0449】

(実施例75)

(化合物(195)および(196)の調製)

【0450】

【化169】



上記実施例73で記述した様式と類似の様式で、以下のエナンチオマーを分離した。

【0451】

【化169A】

化合物 (195): LCMS: MH^+ = 483; mp = 129-131 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = +134° (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

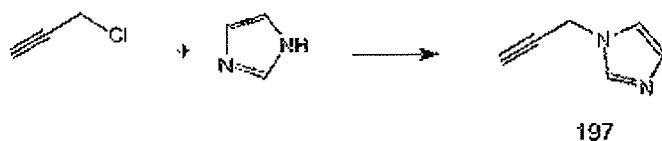
化合物 (196): LCMS: MH^+ = 483; mp = 125-126 °C; $[\alpha]_D^{20}$ = -105° (2.0 mg in 2.0 mL MeOH).

(調製実施例13)

(化合物(197)の調製)

【0452】

【化170】



イミダゾール (2.50 g、36.72 mmol) および塩基性アルミナ (15 g) を混ぜ合わせ、そして15分間振盪した後、塩化プロパルギル (2.66 mL、1.0当量) を加えた。得られた混合物を84時間攪拌し、そしてEtOAcに懸濁した。そのスラ

リーを濾過し、その濾液を H_2O およびブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥した。この溶液を濾過し、そして減圧下にて濃縮して、透明オイルを得た。

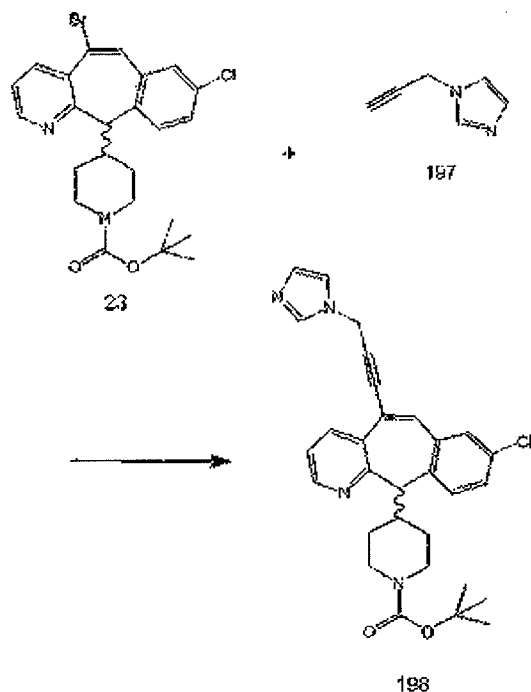
【0453】

(実施例76)

(化合物(198)の調製)

【0454】

【化171】



19

20

化合物(23) (0.50 g、1.02 mmol) および調製実施例13から得た化合物(197) (0.22 g、2.0当量) のTEA (3.0 mL) およびピリジン (0.5 mL) 溶液を15分間脱酸素化した後、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.018 g、2.5 mol%) およびCuI (0.002 g、1.0 mol%) を加えた。得られた溶液を48時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、 H_2O で希釈し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (これは、溶離液として、8% MeOHの CH_2Cl_2 溶液を使用する) で精製した。融点109~112℃; LCMS: 515 (MH^+)。

【0455】

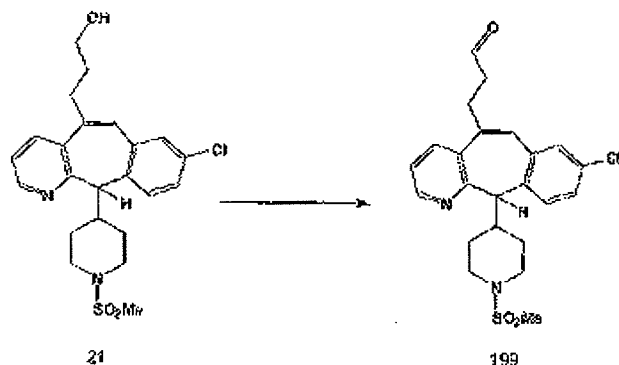
(調製実施例14)

(A. 化合物(199)の調製)

【0456】

40

【化172】



10

調製実施例3、工程Cから得た化合物(21)(2.83g、6.37mmol)をジクロロメタン120mlおよび脱イオン水0.16mlに溶解した。室温で、固形物として、Dess-Martin過ヨージナン(3.85g、9mmol)を加え、その反応混合物を4時間撹拌した。次いで、20%Na₂S₂O₃溶液(50mL)を加え、そして15分間撹拌した。層分離し、そのジクロロメタン層を飽和NaHCO₃で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、表題生成物(199)を得た。FABMS: 445 (MH⁺)。

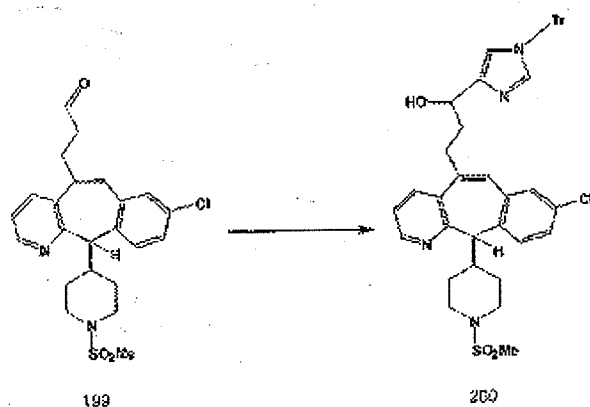
20

【0457】

(B. 化合物(200)の調製)

【0458】

【化173】



30

4-ヨード-1-トリチル-イミダゾール(これは、文献手順(Kirk, Kenneth L.: J. Heterocycl. Chem.: EN; 22: 1985: 57-59)に従って調製した)(0.48g、1.1mmol)を、乾燥窒素雰囲気下にて、ジクロロメタン5mlに溶解した。臭化エチルマグネシウム(0.36ml)を加え、その反応混合物を撹拌した。30分後、化合物(199)(0.44g、1mmol)をジクロロメタン5mlに溶解し、そして撹拌しつつ、その反応混合物に加えた。室温で4時間撹拌した後、この混合物を飽和塩化アンモニア溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、固形残留物を得た。その生成物をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、溶離液として、酢酸エチルを使用する)にかけて、表題化合物(200)を得た。FABMS: 756 (MH⁺)。

40

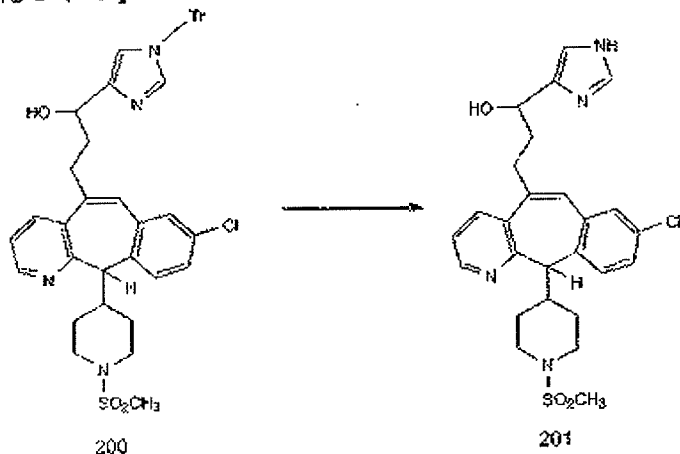
【0459】

(実施例77)

(化合物(201)の調製)

【0460】

【化174】



19

化合物(200)(0.6g)をトリフルオロ酢酸10mlに溶解し、そして室温で撹拌した。7時間後、その反応混合物を、減圧下にて、乾燥状態まで蒸発させ、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(これは、5%の2Nメタノール：アンモニア/ジクロロメタンを使用する)にかけて、変題化合物(201)を得た。FABMS:514(MH^+)。

20

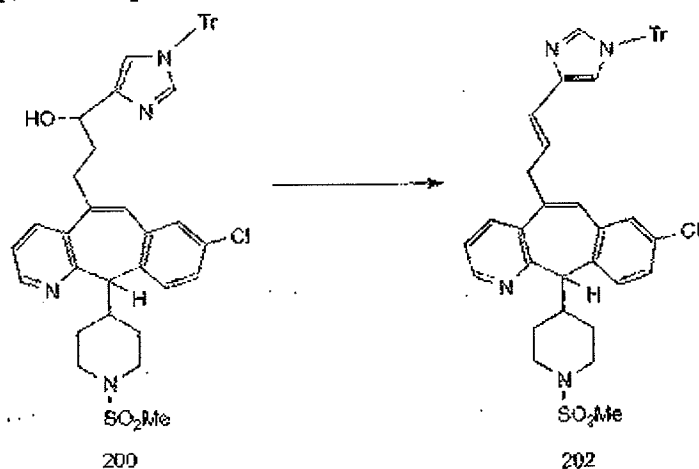
【0461】

(調製実施例15)

(A. 化合物(202)の調製)

【0462】

【化175】



30

化合物(200)(0.5g、0.66mmol)をジクロロメタン5mlに溶解した。トリエチルアミン(0.14ml、0.99mmol)および塩化メタンスルホン(0.062ml、0.79mmol)を加え、その反応混合物を18時間撹拌した。この反応混合物をブラインに加え、そしてジクロロメタンで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下で乾燥状態まで濃縮して、残留物を得、これを、シリカゲルクロマトグラフィー(これは、溶離液として、酢酸エチルを使用する)にかけて、変題化合物(202)を得た。FABMS:537(MH^+)。

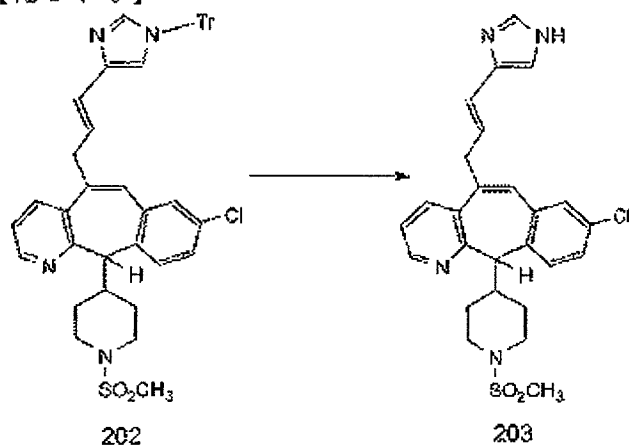
40

【0463】

(B. 化合物(203)の調製)

【0464】

【化 1 7 6】



10

化合物(202)は、実施例77と同じ様式で脱トリチル化して、表題化合物(203)を得た。FABMS: 495 (MH^+)。

【0 4 6 5】

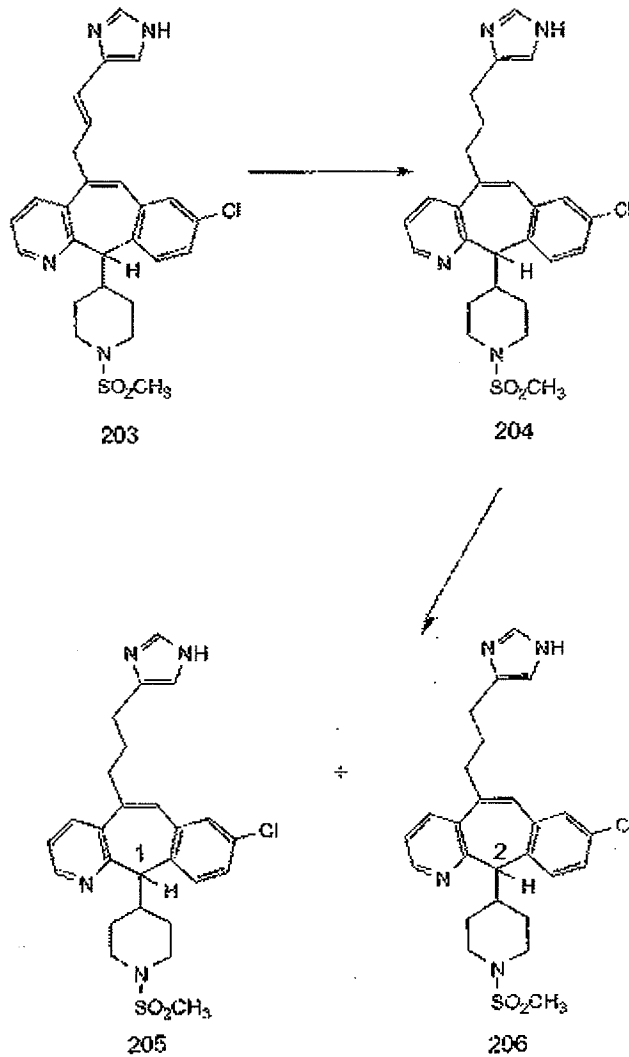
(实例 7-8)

(化合物 (205、206) の調製)

【 0 4 6 6 】

20

【化 1 7 7】



化合物 (203) (77mg) を、エタノール中にて、水素雰囲気、24 時間にわたって、 PtO_2 で水素化した。その触媒を濾過したのちに続いて、このエタノールを蒸発させ、そして Chiral Technologies (登録商標) AD HPLC カラムでクロマトグラフィーにかけた後、2 種の純粋エナンチオマー (205) および (206) として、表題生成物を得た。FABMS: 497 (MH^+)。

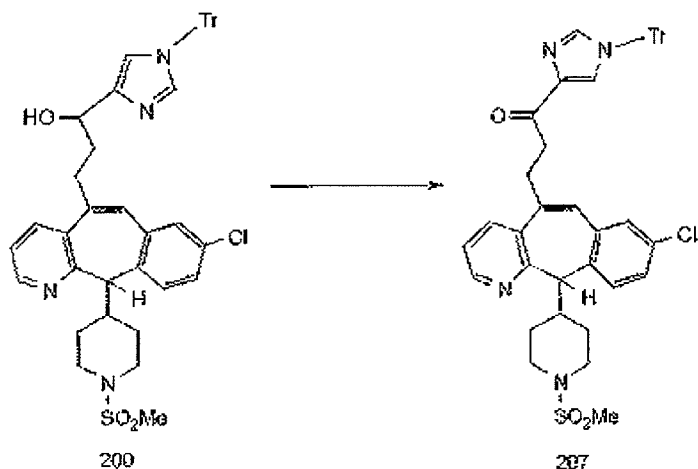
【0467】

(調製実施例 16)

(化合物 (207) の調製)

【0468】

【化178】



10

化合物(200)(0.15g、0.198mmol)をジクロロメタン4mLおよび脱イオン水5 μ Lに溶解した。Dess-Martin過ヨージナン(0.12g、0.3mmol)を加え、その反応混合物を4時間攪拌した。20%Na₂S₂O₃溶液5mLを加え、この反応混合物を、さらに15分間攪拌した。層分離し、そのジクロロメタン層を飽和NaHCO₃で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、表題化合物(207)を得た。FABMS:753(MH⁺)。

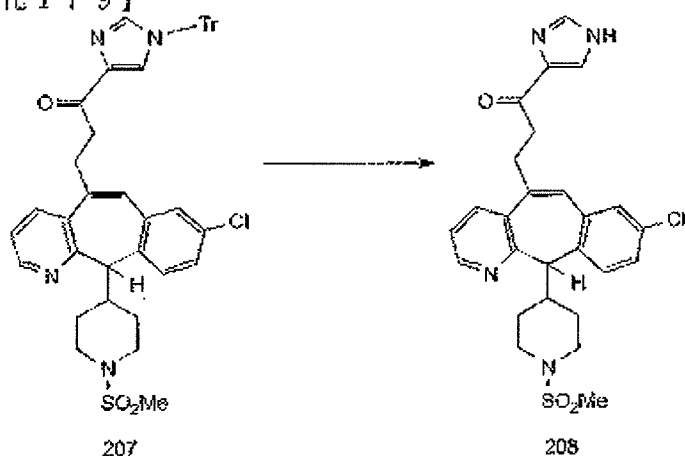
【0469】

(実施例79)

(化合物(208)の調製)

【0470】

【化179】



30

実施例77と同じ様式で、化合物(207)を脱トリチル化して、表題化合物(208)を得た。FABMS:511(MH⁺)。

【0471】

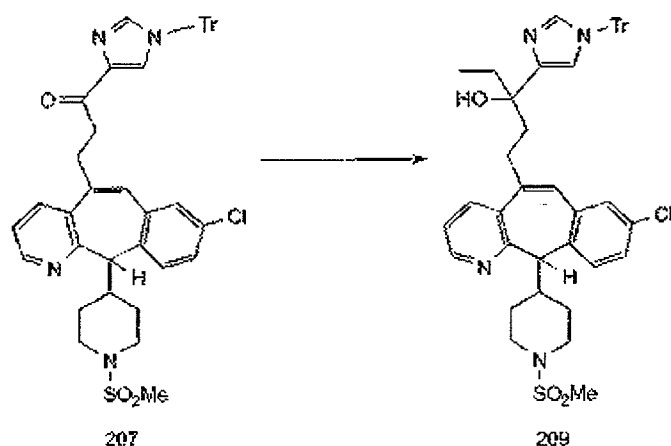
(調製実施例17)

(化合物(209)の調製)

【0472】

40

【化180】



10

化合物(207)(0.15g、0.2mmol)をテトラヒドロフラン5mlに溶解した。室温で、臭化エチルマグネシウム(0.1mL、エーテル中で3M)を加え、そして乾燥窒素雰囲気下にて、攪拌した。2時間後、臭化エチルマグネシウムの他の部分(0.1mL、エーテル中で3M)を加えた。4時間後、その反応混合物を飽和塩化アンモニウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、表題化合物(209)を得た。その生成物を、フラッシュシリカカラムクロマトグラフィー(これは、50%酢酸エチル/ヘキサンで溶出する)でさらに精製した。FABMS: 783 (MH⁺)。

20

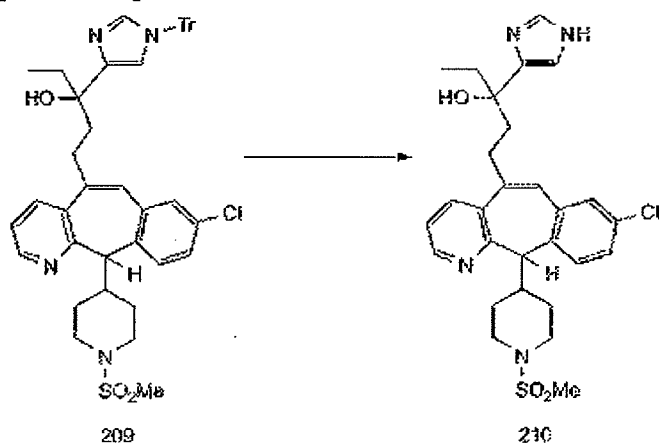
【0473】

(実施例80)

(化合物(210)の調製)

【0474】

【化181】



30

40

実施例77と同じ様式で、化合物(209)を脱トリチル化して、表題化合物(210)を得た。FABMS: 541 (MH⁺)。

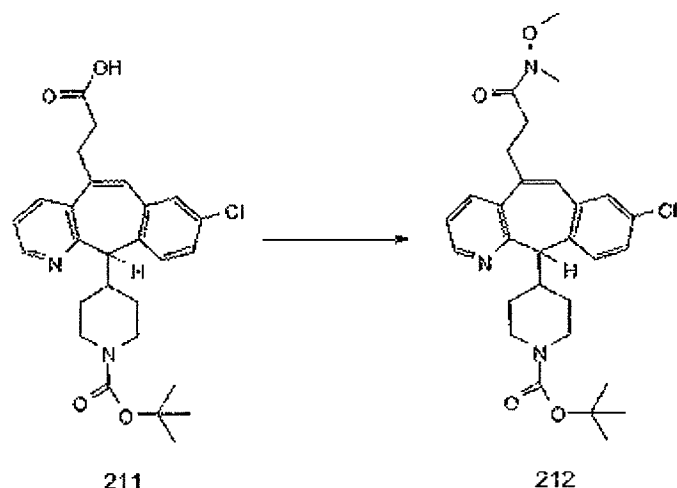
【0475】

(調製実施例18)

(A. 化合物(212)の調製)

【0476】

【化182】



19

化合物(211) (14 g、29 mmol) (これは、調製実施例3、工程Bから得た化合物(20)をNaOHで加水分解することにより、調製した)をDMF (400 mL) に溶解した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (8.3 g、43 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (5.9 g、43 mmol)、トリエチルアミン (40 mL) およびN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (3.8 g、40 mmol) を加え、その反応混合物を、室温で、乾燥窒素雰囲気下にて、攪拌した。24時間後、この反応混合物をブラインに注ぎ、その生成物を酢酸エチルで2回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (これは、10%酢酸エチル/ヘキサンを使用する) にかけた後、表題化合物(212)を得た。

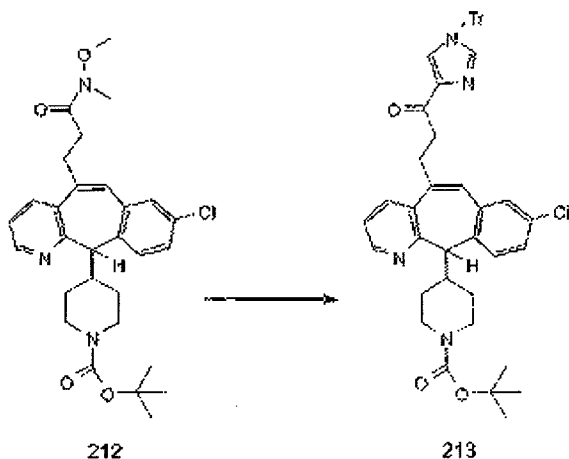
【0477】

(E. 化合物(213)の調製)

【0478】

【化183】

30



40

化合物(212) (0.53 g、1.01 mmol) を、調製実施例14、工程Bのように処理して、シリカゲルクロマトグラフィー後、表題化合物(213)を得た。

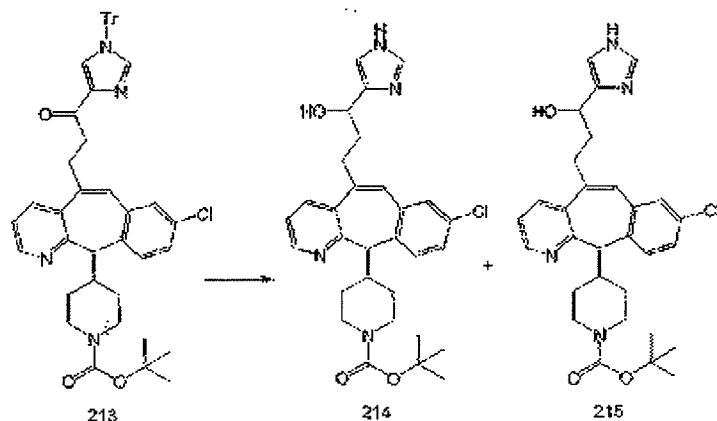
【0479】

(実施例81)

(化合物(214)および(215)の調製)

【0480】

【化184】



19

化合物(213)(300mg、0.387mmol)をメタノールに溶解し、そして撹拌しつつ、ホウ水素化ナトリウム(50mg)を少しずつ加えた。1時間後、その混合物を1N HClに加えたのに続いて、1N NaOHを加え、そして酢酸エチルで抽出して、粗生成物を得、これを、5時間にわたって、トリフルオロ酢酸で処理し、そして乾燥状態まで蒸発させた。その混合物をメタノールに溶解し、そのpHを1N NaOHで10に維持しつつ、1時間にわたって、ジtert.ブチルジカーボネート(0.2gm)と反応させた。次いで、この混合物を2Nメタノールアンモニアで15分間処理したのに続いて、溶媒を蒸発させ、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。異性体のそれ以上の分離は、Chiral Technologies(登録商標)AD HPLCカラムで達成し、純粋異性体(214)および(215)を得た。FABMS M+1=535。

20

【0481】

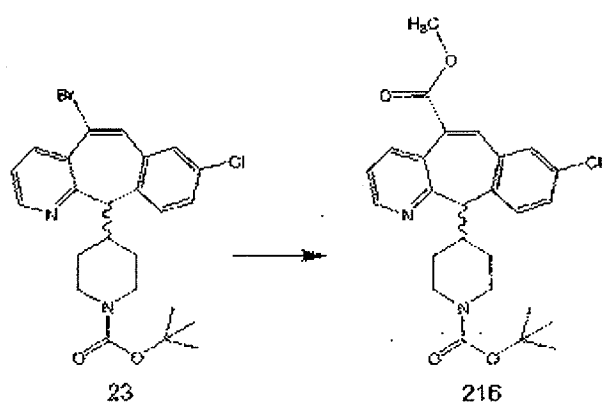
(実施例82)

(化合物(216)の調製)

【0482】

【化185】

30



40

調製実施例4、工程Aから得た化合物(23)(25.47gm、52mmol)を乾燥トルエン300mlおよびメタノール39.5mLに溶解した。塩化パラジウム(0.92gm)、トリフェニルホスフィン(6.887gm)およびDEU(10.5mL)を加え、その反応混合物を圧力反応容器に移した。この反応容器を一酸化炭素でバージし、次いで、一酸化炭素で100psiまで加圧し、その混合物を、80℃で、5時間撹拌した。その反応物を氷浴で冷却し、そして窒素で3~4回バージした。この反応混合物を分液漏斗に移し、そして酢酸エチル500mlを加えた。この混合物を水で3回洗浄し、

50

硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして減圧下にて、乾燥状態まで蒸発させて、暗褐色粘性物質を得た。この粘性物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、12.5%～25%酢酸エチル／ヘキサンを使用する）で精製して、12.58 gmの純粋表題化合物（216）（FABMS：469（MH⁺））および9.16 gmの2種の化合物の混合物を得た。

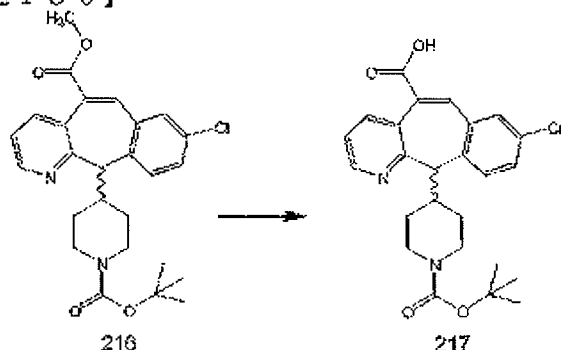
【0483】

（調製実施例19）

（化合物（217）の調製）

【0484】

【化186】



10

20

実施例82から得た化合物（216）（5.16 gm、11 mmol）をメタノール（150 mL）に溶解した。ジオキサン（50 mL）と共に、10%水酸化リチウム（2.9 mL）を加え、その反応物を4時間撹拌した。10%水素化リチウム（5.7 mL）のさらなる部分を添加し、そしてこの反応物を18時間撹拌した。この反応混合物を小容量まで濃縮し、そして水50 mLで希釈した。この混合物を、10%クエン酸で、pH=3まで酸性化し、その生成物をジクロロメタンで抽出して、表題化合物（217）を得た。FABMS：455（MH⁺）。

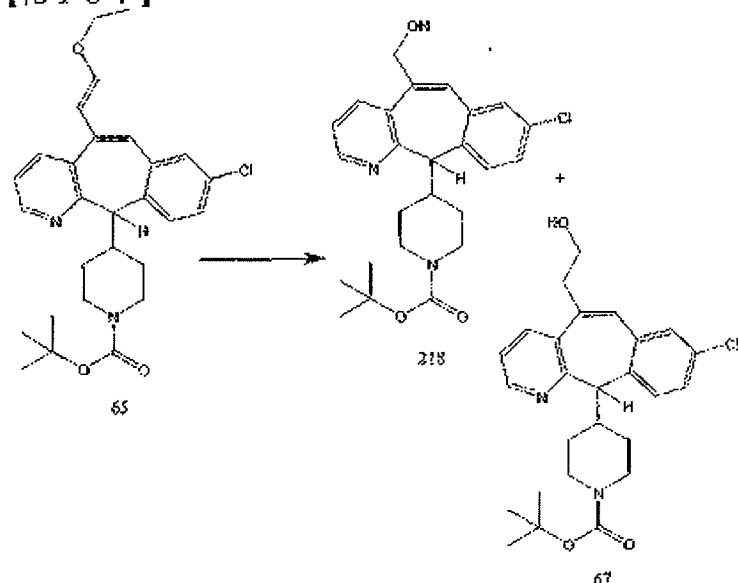
【0485】

（調製実施例20）

（A. 化合物（218）の調製）

【0486】

【化187】



30

40

調製実施例（6）、工程Bから得た化合物（65）を、室温で、約2週間放置し、その

50

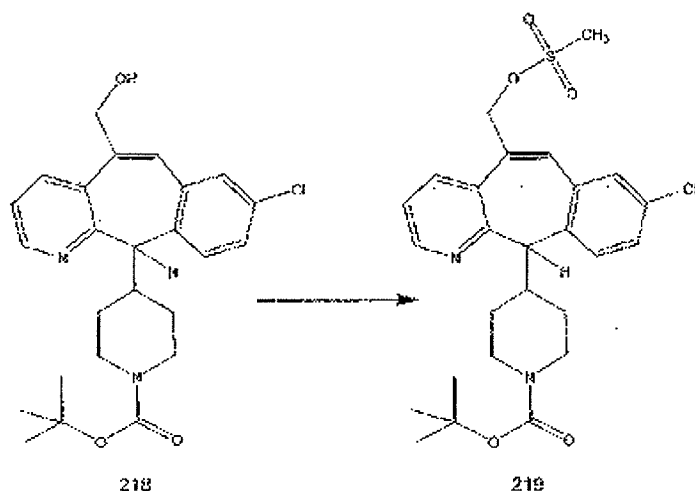
後、その粗製物質のNMRにより、一部のアルデヒドの存在を観察した。次いで、この物質を、調製実施例6、工程CおよびDのように処理して、化合物(218)および(67)の混合物を得た。その粗混合物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー(これは、1:1~3:1の酢酸エチル:ヘキサンで溶出する)で分離して、純粋化合物(218)を得た。

【0487】

(B. 化合物(219)の調製)

【0488】

【化188】



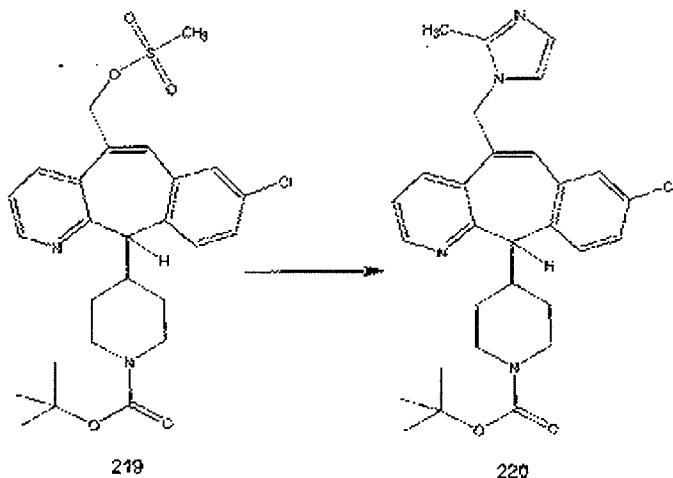
上記工程Aから得た化合物(218)を、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中にて、トリエチルアミン (64.4 mL; 462 mmol) と混ぜ合わせ、塩化メチルスルホニル (17.93 mL; 0.231 mmol) で処理し、そして室温で、一晩放置した。その反応混合物を CH_2Cl_2 (70 mL) で希釈し、ブライン (25 mL) で希釈し、そして抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、灰白色固形物(219) (93 mg; 100%) を得た。

【0489】

(C. 化合物(220)の調製)

【0490】

【化189】



10

20

30

40

50

上記工程Eから得た化合物(219)をDMFに溶解させた。この溶液に、2-メチルイミダゾール(145, 27mg; 1.734mmol)およびNaH(60%)(69.4mg; 1.734mmol)の先に反応させたDMF溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、2時間撹拌させた。このDMFを除去し、その残留物をCH₂Cl₂に溶解させ、飽和NaHCO₃でクエンチし、そしてCH₂Cl₂(2×100ml)で抽出した。その有機層を合わせ、そして分取TLCプレートで精製して、灰白色固形物(220)を得た。

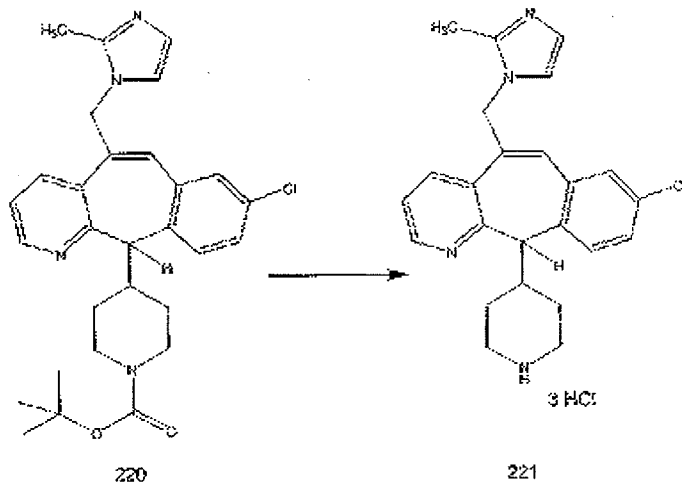
【0491】

(D. 化合物(221)の調製)

【0492】

10

【化190】



20

上記工程Cから得た化合物(220)を1,4-ジオキサン(3ml)に溶解した。次いで、この溶液に、ジオキサン(5ml)中の4M HClを加え、その反応物を、室温で、3時間撹拌した。次いで、この混合物を濃縮し、そして高真空下にて、一晚乾燥して、灰白色固形物として、その塩酸塩を得た。(221)。

30

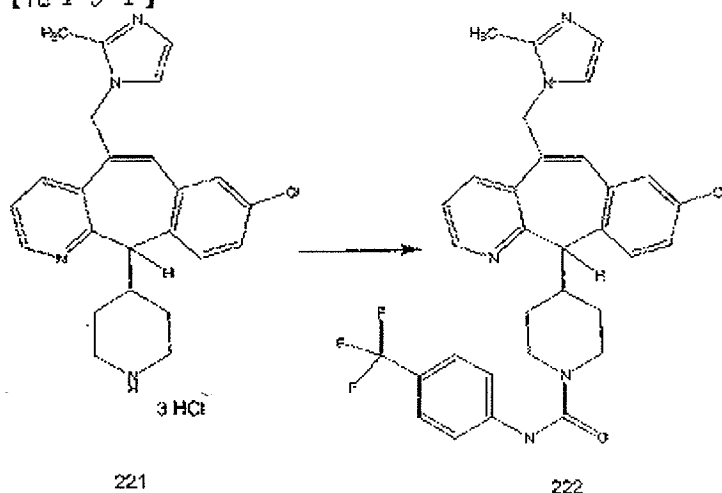
【0493】

(実施例83)

(化合物(222)の調製)

【0494】

【化191】



10

調製実施例20、工程Dから得た化合物(221)(51mg; 0.126mmol) およびトリエチルアミン(61.47ml; 0.441mmol)の CH_2Cl_2 (2mL)溶液に、0℃で、イソシアン酸4-トリフルオロメチルフェニル(20.26ml; 0.139mmol)を加えた。その反応物を、 N_2 雰囲気下にて、2~3時間攪拌した。その CH_2Cl_2 および過剰のトリエチルアミンを減圧下にて除去し、得られた生成物を分取薄層クロマトグラフィー(これは、98:2の CH_2Cl_2 / (飽和) MeOH / NH_3 で溶出する)で精製して、白色固形物として、表題化合物(222)を得た。

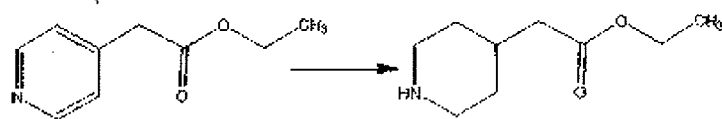
【0495】

(調製実施例21)

(A. ピペリジル中間体の調製)

【0496】

【化192】



30

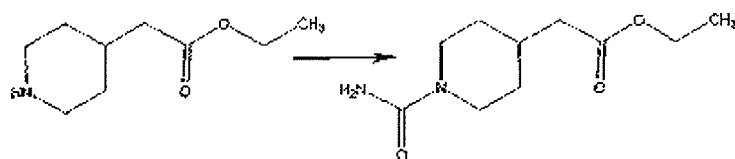
市販の4-ピリジル酢酸エチル(4.5g; 27.2mmol)、 EtOH (70mL)および10%木炭上パラジウム(触媒)を、55psiの水素下にて、室温で、94時間振盪した。その混合物をセライトで濾過し、そのケーキを EtOH (4×40mL)で洗浄した。その濾液を濃縮し、そしてフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー(これは、3%(10% NH_4OH : MeOH) / CH_2Cl_2 で溶出する)で精製した。

【0497】

(B. (1-カルバモイル-ピペリジン-4-イル)-酢酸エチルエステルの調製)

【0498】

【化193】



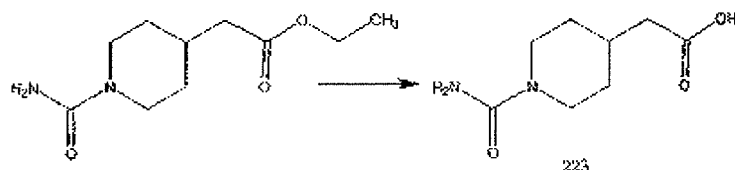
40

上記工程Aから得た4-ピリジル酢酸(2.362g)を、 CH_2Cl_2 (118mL) 50

に溶解させた。これに、イソシアン酸トリエチルシリル (27.87 ml) を加えた。この反応物を67時間撹拌し、次いで、 CH_2Cl_2 (700 ml) で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液 (150 ml) で洗浄した。その水層を CH_2Cl_2 (2×200 ml) で抽出した。有機層を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (これは、2% (10% $\text{NH}_4\text{OH}:\text{MeOH}$) / CH_2Cl_2 で溶出する) で精製した。

【0499】

【化194】



10

(C.)

上記工程Bから得た生成物 (40.63 mg; 0.1896 mmol) を EtOH (2 ml) および CH_2Cl_2 (2 ml) に溶解させ、そして1M LiOH (0.5 mL; 0.455 mmol) で処理した。その反応混合物を50℃まで加熱し、そして5時間撹拌した。この反応物を室温まで冷却し、1N HCl (0.57 mL; 0.531 mmol) で処理し、そして5分間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、そして高真空下にて、4日間乾燥して、白色固形物として、表題化合物を得た。(223)。

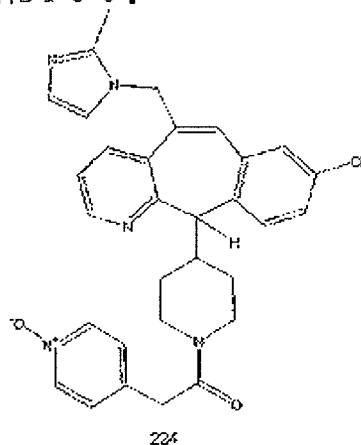
【0500】

(実施例84)

(化合物(224)の調製)

【0501】

【化195】



30

40

調製実施例20、工程Dから得た化合物(221) (51 mg; 0.126 mmol)、4-メチルモルホリン (69.3 ml; 0.630 mmol)、DEC (31.44 mg; 0.164 mmol) およびHOBT (22.2 mg; 0.164 mmol) のDMF (2 mL) 溶液に、4-ピリジル酢酸1-N-オキシド (これは、米国特許第5,719,148号で開示されている: 2/17/98) を加えた。その反応物を、室温で、3時間撹拌した。この反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液で2回洗浄した。有機層を合わせ、濃縮し、そして分取薄層クロマトグラフィー (これは、95:5の CH_2Cl_2 : 飽和 MeOH/NH_3 で溶出する) で精製して、白色固形物として、表題化合物(224)を得た。

50

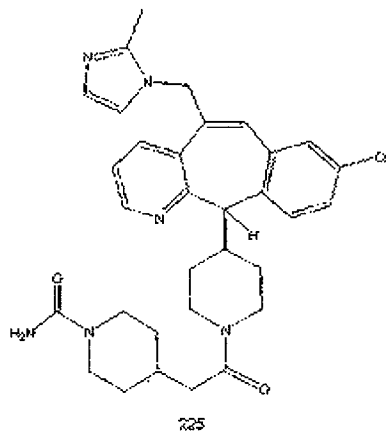
【0502】

(実施例85)

(化合物(225)の調製)

【0503】

【化196】



10

調製実施例20、工程Dから得た化合物(221) (51mg; 0.126mmol) を、調製実施例21、工程Cから得た化合物(223)と混ぜ合わせ、そして実施例84と同じ様式で反応させて、白色固形物として、表題化合物を得た(145~155℃ dec.)。MH⁺ 573。(225)。

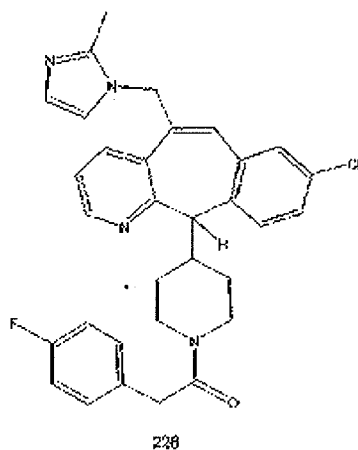
【0504】

(実施例86)

(化合物(226)の調製)

【0505】

【化197】



30

調製実施例20、工程Dから得た化合物(221) (51mg; 0.126mmol) を4-フルオロフェニル酢酸(Across) (29.29mg; 0.190mmol)と混ぜ合わせ、そして実施例84と同じ様式で反応させて、灰白色固形物として、表題化合物を得た。(108~125℃ dec.)。MH⁺ 541。(226)。

【0506】

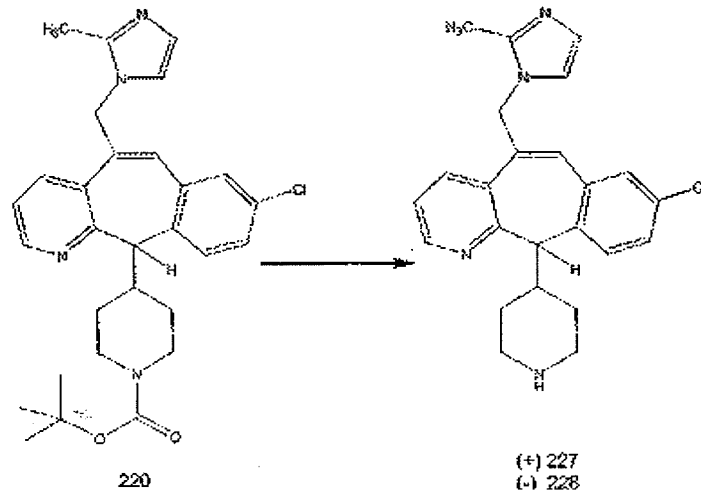
(調製実施例22)

(化合物(227および228)の調製)

【0507】

50

【化198】



10

調製実施例20、工程Cから得た化合物(220)(150mg:0.289mmol)を、ジオキサン中の4M HClで処理し、そして室温で、N₂雰囲気下にて、2~3時間攪拌した。その粗混合物を、分取キラルHPLC(これは、ADカラムを使用し、85:15:2のヘキサン:IPA:DEAで溶出する)により、純粋(+)異性体(227)および(-)異性体(228)に分離した。

20

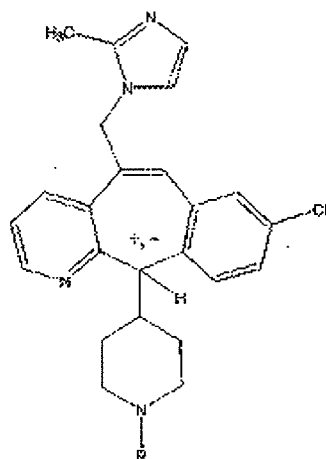
【0508】

(実施例87~90)

上記調製実施例22から得た適切な(+)化合物(227)または(-)化合物(228)異性体をCH₂Cl₂に吸収し、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晩攪拌した。粗生成物を、分取薄層クロマトグラフィーで直接精製して、以下の化合物(229~232)を得た:

【0509】

【化199-1】



10

実施例	R	化合物番号	
87		(229)	(+)(148-156°C dec.) MH ⁺ 556.
88		(230)	(+)(155-166°C dec.) MH ⁺ 563.
89		(231)	(-)(145-153°C dec.) MH ⁺ 556.

20

【0510】

【化199-2】

90		(232)	(-)(159-168°C dec.) MH ⁺ 563.
----	--	-------	---

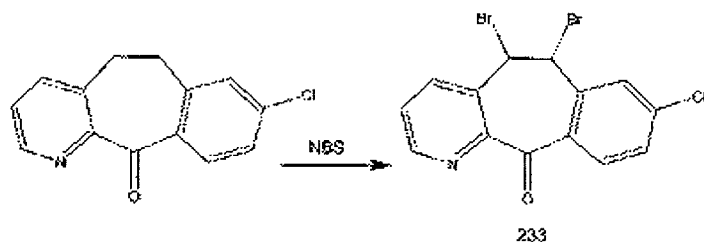
30

(調製実施例23)

(A. 化合物(233)の調製)

【0511】

【化200】



40

この三環式ケト化合物（これは、米国特許第5,151,423号で開示されている）
 (30.0g; 123.2mmol)を、CCl₄(210ml)中にて、NBS(48.2g; 271.0mmol)および過酸化ベンゾイル(0.42g)と混ぜ合わせた。
 その反応物を、10時間にわたって、80℃まで加熱した。この混合物を冷却し、そして

50

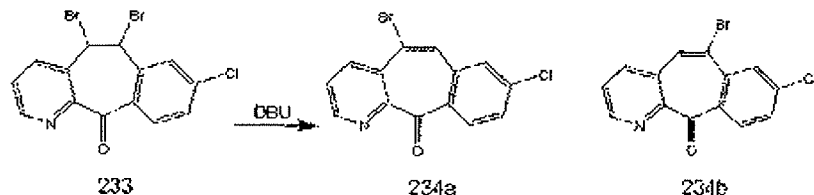
8時間放置した。得られた沈殿物を濾過した。MeOH (200 ml) を加え、その混合物を2日間撹拌した。その固形物を濾過し、そして減圧下にて、一定重量まで乾燥した。

【0512】

(B. 化合物 (234 a) および (234 b) の調製)

【0513】

【化201】



10

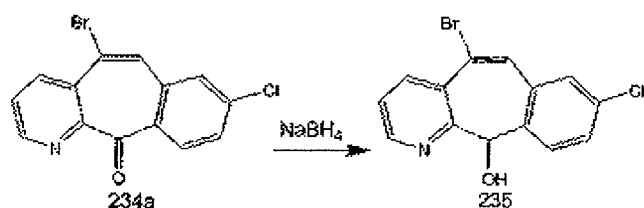
上記工程Aから得たジブromo化合物 (233) (35.72 g; 88.97 mmol) を CH_2Cl_2 (1.5 L) に溶解し、そして0℃まで冷却した。DBU (15.96 mL) を滴下し、その懸濁液を3時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、 CH_2Cl_2 (1.5 L) に再溶解し、シリカゲル床で濾過し、そして5% EtOAc / CH_2Cl_2 (4 L) で濾過した。合わせたリンスを濃縮し、そしてフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、10~30% EtOAc / ヘキサンに次いで、3% EtOAc / CH_2Cl_2 で溶出する) で精製して、純粋5モノブromo置換化合物および6モノブromo 20
置換化合物にした。

【0514】

(C. 化合物 (235) の調製)

【0515】

【化202】



30

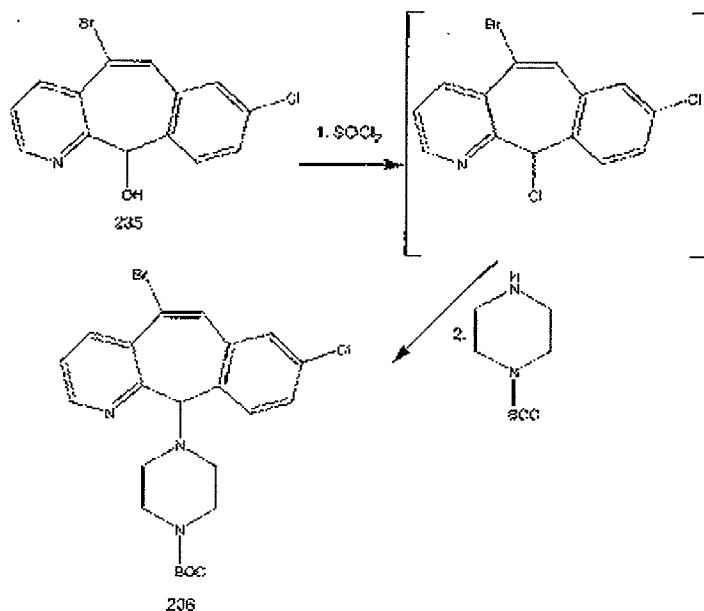
上記工程Bから得た5-ブromo置換化合物 (234 a) (4.0 g; 12.45 mmol) を MeOH に吸収し、そして0℃まで冷却した。NaBH₄ (916.4 mg; 24.2 mmol) を加え、その反応混合物を5.5時間撹拌した。溶媒を除去し、得られた残留物を直接使用した。

【0516】

(工程D: 化合物 (236) の調製)

【0517】

【化203】



10

上記工程Cから得たアルコール化合物(235)(3.98g; 12mmol)をCH₂Cl₂(これは、0℃まで冷却した)に溶解し、そして2,6-ルチジン(5.73mL; 49mmol)で処理した。SOCl₂(1.8mL; 24.6mmol)を加え、その反応物を攪拌し、そして3時間にわたって、室温にした。この反応混合物を0.5N NaOH(80mL)に注ぎ、抽出し、そして減圧中で濃縮した。その粗生成物をCH₂CNに吸収し、そして1,2,2,6,6-ペンタメチルピペラジン(4.45mL; 24.6mmol)(Aldrich)で処理した。その反応物を60~65℃まで加熱し、第三級ブチル1-ピペラジincarboxylate(2.32g; 12mmol)(Aldrich)で処理し、そしてN₂下にて、一晚攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで濃縮し、CH₂Cl₂に再溶解し、そして飽和NaCO₃水溶液で洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、1:4~1:2のEtOAc/ヘキサンで溶出する)で精製して、白色固形物として、その生成物を得た。

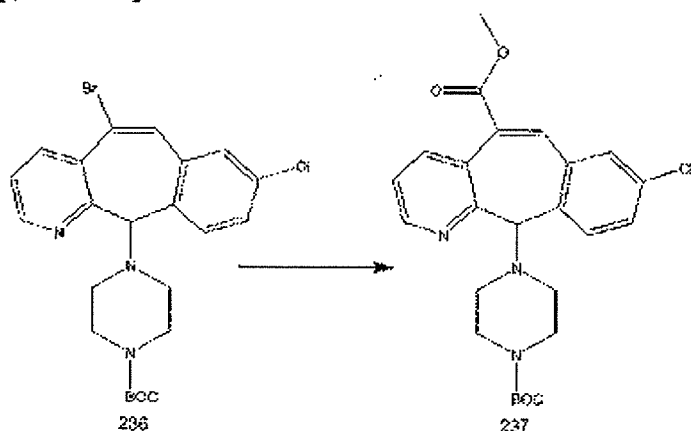
30

【0518】

(工程E:化合物(237)の調製)

【0519】

【化204】



40

上記工程Dから得たBOC-保護プロモ化合物(236)(2g; 4mmol)、トリ 50

フェニルホスフィン (0.54 g; 2 mmol) および塩化パラジウム (0.0723 g; 0.4 mmol) を、MeOH (10 mL) およびトルエン (30 mL) 中に、混ぜ合わせた。この混合物に、DEU (0.835 mL; 5.5 mmol) を加え、その混合物を Parr ポンベで密封した。その反応混合物を撹拌し、そして 80 °C で、5 時間にわたって、90 psi の CO にかけた。その反応物を EtOAc (200 mL) で希釈し、そして 2 × 80 mL の H₂O で洗浄した。その有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (これは、1 : 3 の EtOAc / ヘキサンで溶出する) で精製した。

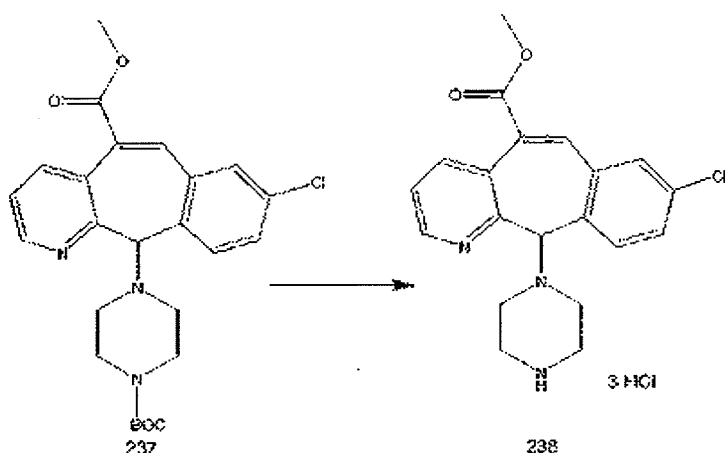
【0520】

(F. 化合物 (238) の調製)

19

【0521】

【化205】



20

上記工程 E から得た化合物 (237) (1.73 g; 3.681 mmol) を、ジオキサン (35 mL) 中に、4 M HCl で処理し、そして室温で、3 時間撹拌した。その反応混合物を減圧中で濃縮し、得られた黄褐色固形物を、高真空下にて、さらに乾燥した。

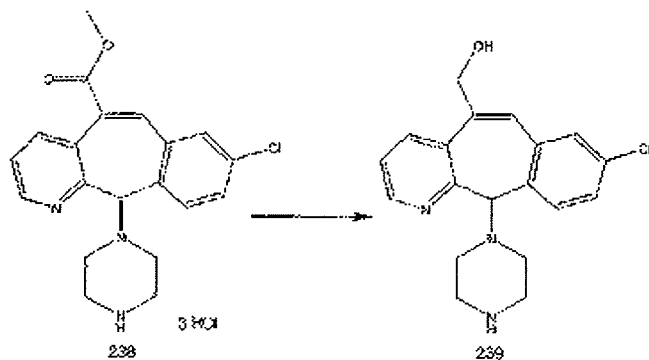
30

【0522】

(G. 化合物 (239) の調製)

【0523】

【化206】



40

上記工程 F から得た HCl 塩 (238) (1.36 g; 3.68 mmol) を THF に溶解し、0 °C まで冷却し、シクロヘキサン (18.41 mL; 18 mmol) 中の 1 M DIBAL で処理し、そして室温で、一晩撹拌した。その混合物を乾燥状態まで濃縮し、そして次の工程で直接使用した。

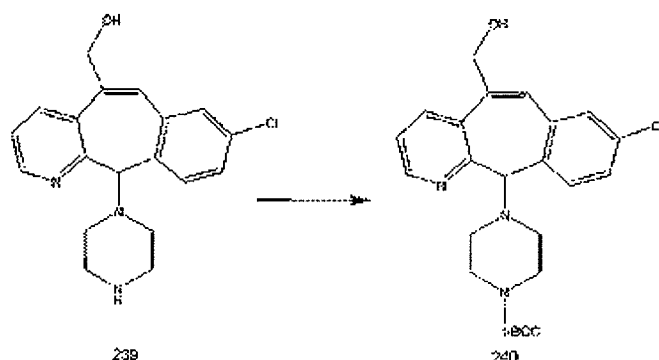
50

【0524】

(H. 化合物(240)の調製)

【0525】

【化207】



10

上記工程Gから得たアルコール(239)をMeOH(50mL)およびH₂O(5mL)に吸収し、そしてBoc無水物(1.56g; 7.14mmol)で処理した。そのpHを、1N NaOHで、約10に調節した。この反応混合物を濃縮し、CH₂Cl₂に吸収し、そしてH₂O(2×)で洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして黄褐色固形物(これは、生成物および不純物の両方を含有する)に濃縮した。

20

【0526】

あるいは、まず、そのアシルイミダゾールを調製することについて、以下の手順を使用するNaBH₄還元により、化合物(237)を化合物(240)に変換した。

【0527】

上記工程Eから得た化合物(237)(7.0mmol)を、メタノール15mL、ジオキサン60mLおよび水6mL(これは、10%LiOH水溶液25mLを含有する)の混合物に溶解した。この混合物を、60℃で、4時間加熱し、次いで、減圧下にて濃縮し、そのpHを、10%クエン酸水溶液で、5.2に調節した。その残留物をCH₂Cl₂に溶解し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、そして減圧下にて濃縮して、このカルボン酸を得た。次いで、この酸をTHF(20mL; これは、1,1'-カルボニルジイミダゾール14mmolを含有する)に溶解し、そして38℃で、18時間加熱した。その混合物を、次いで、減圧下にて濃縮して、そのアシルイミダゾールを得た。その残留物を、THF(21.2mL)および水5.3mLの混合物に溶解し、そして0℃まで冷却した。この溶液に、NaBH₄(35mmol)を加え、それを1.5時間攪拌した。次いで、ブライン5mLおよびCH₂Cl₂(25mL)を加えた。その有機層をMgSO₄で乾燥し、そして減圧下にて濃縮して、実質的に定量収率で、化合物(240)を得た。

30

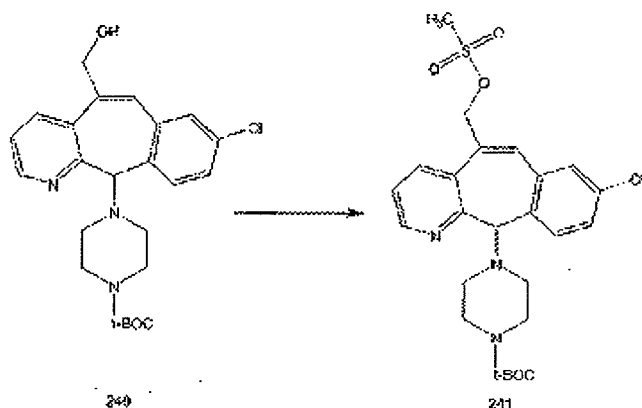
【0528】

(I. 化合物(241)の調製)

【0529】

40

【化208】



10

上記工程Hから得た粗生成物(240)(200mg; 0.45mmol)を CH_2Cl_2 (2mL)に吸収し、そしてトリエチルアミン(126mL; 0.91mmol)で処理し、続いて、塩化メタンスルニル(35mL; 0.45mmol)で処理した。その反応物を、室温で、一晚攪拌した。この混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして飽和NaCl水溶液でクエンチした。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、化合物(241)を得た。

20

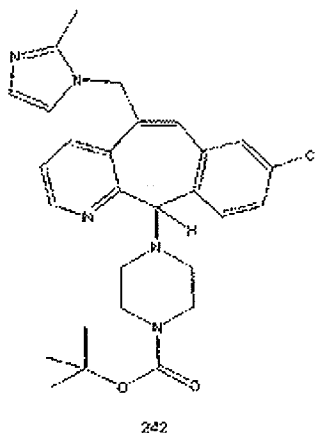
【0530】

(実施例91)

(化合物(242)の調製)

【0531】

【化209】



30

上記調製実施例23、工程Iから得たメシレート化合物(241)(230mg; 0.442mmol)を、調製実施例20、工程Cと同じ様式で、反応させた。その粗生成物の精製は、分取TLCプレート(これは、95:5の $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$)に続いて、1:1の EtOAc :ヘキサンで溶出する)により達成し、淡黄褐色固形物として、表題化合物(242)を得た。105~116℃(dec)。 MH^+ 506。

40

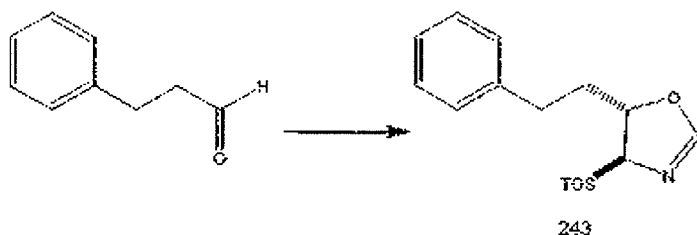
【0532】

(調製実施例24)

(A. 化合物(243)の調製)

【0533】

【化210】



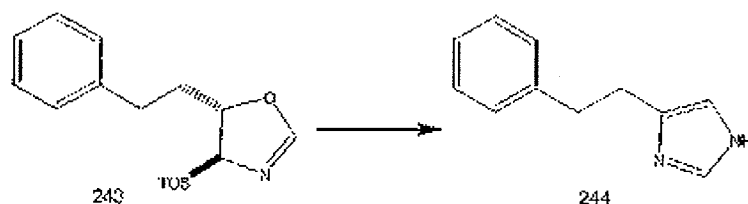
10

NaCNおよび3-フェニルプロピオンアルデヒド (ACROS) を、減圧下にて、一晚乾燥した。次いで、このアルデヒドを活性化Al₂O₃に通した。トシルメチルイソシアニド (5 g、25.6 mmol) (ACROS) および無水3-フェニルプロピオンアルデヒド (3.36 g、25.1 mmol) をEtOH (42 mL) 中にて混ぜ合わせ、そして5分間撹拌した。この濁った混合物に、無水NaCN (1.23 g、25.1 mmol) を加えた。発熱反応が観察され、5分後、TLCにより、出発物質が消費されたことが明らかとなった。その反応物を封管に移し、そして次の実験で直接使用した。

【0534】

【化211】

20



(B.)

上記工程Aから得た粗生成物 (243) (25 mmol) を、EtOHで、65 mLの全容量まで希釈した。この混合物に、MeOH (100 mL) 中の7N NH₃を加え、その反応物を、一晚 (20時間) にわたって、90℃まで加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして2時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮した。その粗生成物をフラッシュシリカカラムクロマトグラフィー (これは、1~5% MeOH (飽和NH₃) / CH₂Cl₂で溶出する) で精製した。 (244)。

30

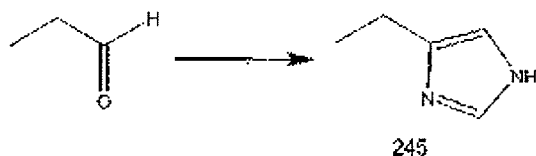
【0535】

(調製実施例25)

(化合物(245)の調製)

【0536】

【化212】



40

プロピオンアルデヒド (1.5 g、25.1 mmol) (ACROS) およびトシルメチルイソシアニド (5 g、25.6 mmol) を、上記調製実施例24と同じ様式で反応させて、表題化合物 (245) を得た。

【0537】

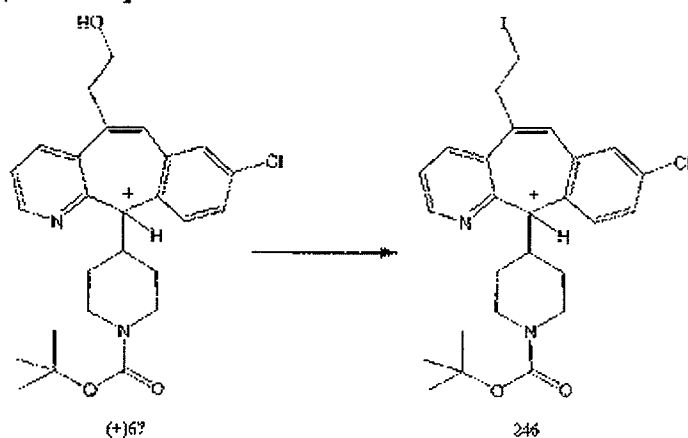
(調製実施例26)

(化合物(246) (+) 異性体)

50

【0538】

【化213】



10

調製実施例6から得た化合物(67)の(+)**異性体**(67)(これは、キラルADカラムクロマトグラフィーで単離した)を、調製実施例6のようにさらに反応させて、化合物(246)を得た。

【0539】

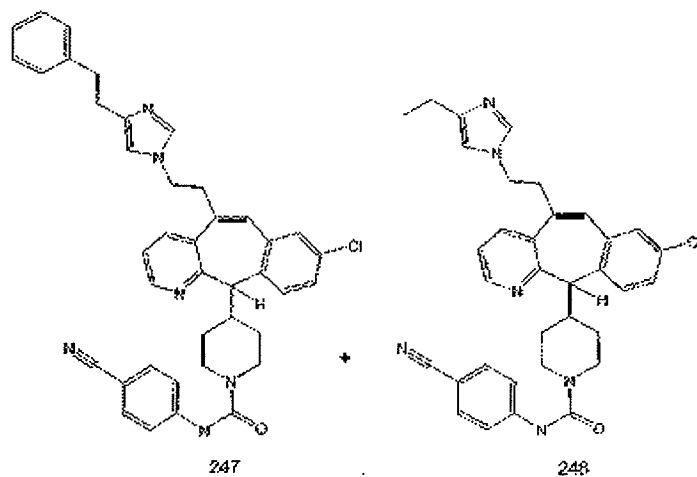
(実施例92および93)

(化合物(247)および(248)の調製)

20

【0540】

【化214】



30

上記調製実施例26から得た化合物(246)を、適切なイミダゾールまたはイソシアネートを使用して、実施例(22)、(25)および(29)と同じ様式で反応させて、それぞれ、**変題化合物**(247)および(248)を得た。

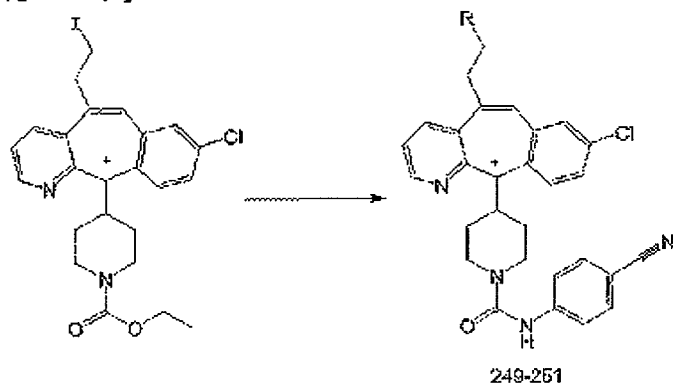
【0541】

(実施例94~96)

(化合物(249)、(250)および(251)の調製)

【0542】

【化 2 1 5】



10

上記調製実施例 2 6 と類似の様式で、このカーバメートの (+) 異性体を得、そして適切なイミダゾールで置き換えて、実施例 9 2 および 9 3 と本質的に同じ様式で反応させて、以下の表で示した化合物 (2 4 9) ~ (2 5 1) を得た。

【0 5 4 3】

【化 2 1 6】

実施例番号	R=	化合物番号	物理的データ
94		249	mp 133.2-144.3°C dec. MH(+) 577.14
95		250	mp 132.1-143.8°C dec. MH(+) 591.16
96		251	mp 134.1-144.9°C dec. MH(+) 563.10

20

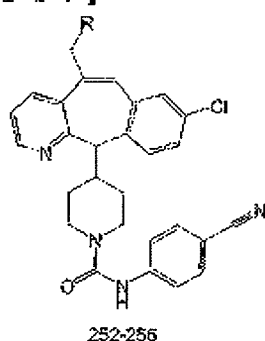
30

(実施例 9 7 ~ 1 0 1)

(化合物 (2 5 2)、(2 5 3)、(2 5 4)、(2 5 5) および (2 5 6) の調製

【0 5 4 4】

【化 2 1 7】



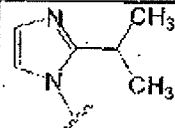
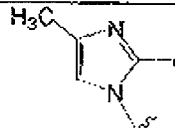
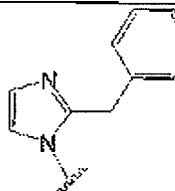


40

調製実施例 (2 0) および実施例 (2 9) と本質的に同じ様式で、以下の化合物を調製した：

50

【0545】

【化218】

実施例	R=	番号	物理的データ
97		252	mp 148-159°C dec. MH(+) 577.
98		253	mp 134-142°C dec. MH(+) 563.
99		254	mp 90-102°C dec. MH(+) 625.
100		255	mp 126-139°C dec. MH(+) 577.
101		256	mp 151-164°C dec. MH(+) 535.

10

20

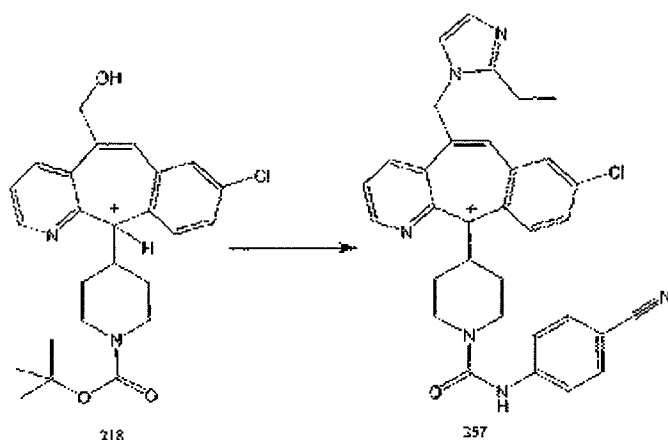
(実施例102)

(化合物(257)の調製)

【0546】

【化219】

30



40

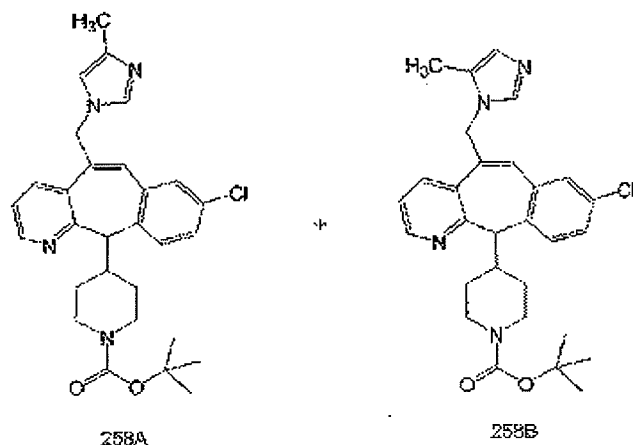
調製実施例(22)と本質的に同じ様式で得た化合物(218)の(+)-異性体を、調製実施例(6)、工程EおよびF、実施例(21)、(23)および(29)(実施例(21)にて、2-エチルイミダゾールで置き換えて)と同じ様式で反応させて、表題化合物(257)を得た。(146~157°C dec.)、MH⁺ 564。

【0547】

(調製実施例27)

50

(化合物 (258A) および (258B))
 【0548】
 【化220】

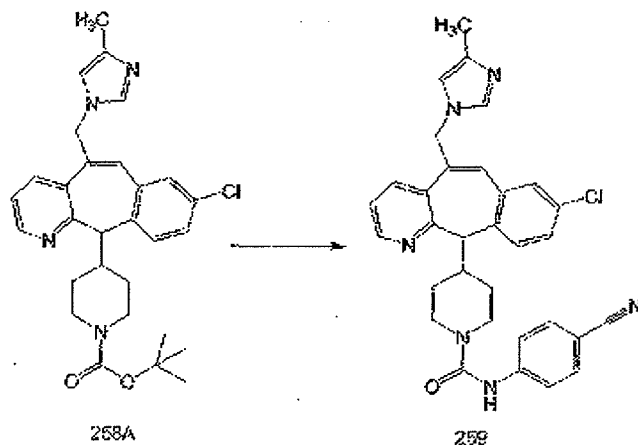


10

4-メチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例 (20) と本質的に同じ様式で、4-置換および5置換イミダゾール誘導体の混合物として、化合物 (258) を調製した。次いで、この混合物を、実施例35と類似の様式で反応させ、それらの異性体を (258A) および (258B) に分離した。

【0549】
 (実施例103)
 (化合物 (259) の調製)

【0550】
 【化221】



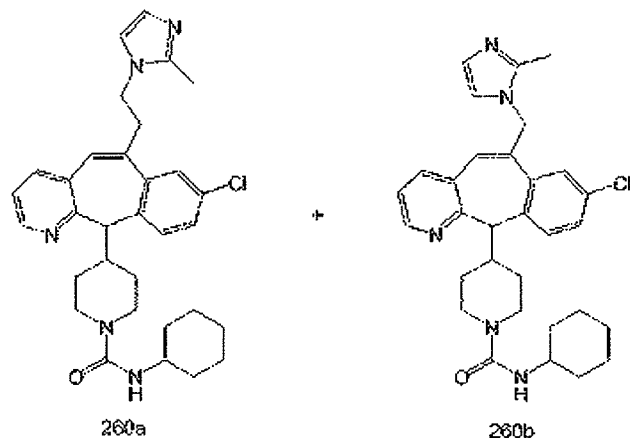
30

40

調製実施例20、工程Dおよび実施例 (29) のようにして、純粋な4-メチルイミダゾール異性体 (258A) を反応させて、白色固形物として、表題化合物 (259) を得た。(128~138℃ dec.)。MH⁺ 549。

【0551】
 (実施例104)
 (化合物 (260a) および (260b) の調製)
 【0552】

【化222】



19

(工程A)

調製実施例6、工程B～Fと本質的に同じ様式で、調製実施例9、工程Eから得た化合物(108)を、調製実施例6、工程Aから得た化合物(64)と反応させて、1個および2個のメチレン間隔ヨード中間体の混合物を得た。

【0553】

(工程B)

20

実施例22と本質的に同じ様式で、上記工程Aから得た中間体の混合物を反応させて、1個および2個のメチレン間隔イミダゾール中間体の混合物を得た。

【0554】

(工程C)

調製実施例20、工程Dと同じ様式で、上記工程Bから得た混合物を反応させ、続いて、実施例15と同じ様式で、イソシアン酸フェニルと反応させて、1:1の混合物として、表題化合物(260a)および(260b)を得た。(133～145℃ dec); MH^+ 544。

【0555】

(調製実施例28)

30

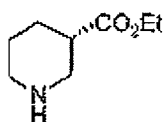
(化合物(261))

(工程A)

Gazz. Chim. Ital. (1972) 102, 189-195; J. Org. Chem. (1991) 56, 1166-1170を参照。

【0556】

【化223】



40

ニペコ酸エチル(70.16g、0.446mmol)およびD-酒石酸(67g、1.0当量)を熱95%EtOH(350mL)に溶解した。得られた溶液を室温まで冷却し、そして濾過し、それらの結晶を氷冷95%EtOHで洗浄した。次いで、これらの結晶を95%EtOH(550mL)から再結晶して、その酒石酸塩(38.5g、収率56%)を得た。この塩(38.5g)を水(300mL)に溶解し、そして0℃まで冷却した後、3M NaOHで中和した。その溶液をCH₂Cl₂(5×100mL)で抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥し、そして減圧下にて濃縮して、透明オイル(19.0g、収率89%)を得た。CIMS: MH^+ = 158。

【0557】

50

Na₂SO₄で乾燥し、そして減圧中で濃縮して、淡黄色固形物（21.0 g、粗収率100%）を得た。FABMS:MH⁺ = 370。

【0563】

（工程E）

【0564】

【化227】



19

工程Dから得た生成物（21.0 g、55.74 mmol）を、DMF（300 mL）中にて、ナトリウムイミダゾール（8.37 g、1.5当量）で処理し、得られた溶液を、60℃で、2時間加熱した。その反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その残留物をH₂O（300 mL）で希釈し、そしてCH₂Cl₂（3×150 mL）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮した。その粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（これは、溶離液として、CH₂Cl₂中の7% MeOH溶液を使用する）で精製して、淡黄色固形物（7.25 g、収率49%）を得た。FABMS:MH⁺ = 266; [α]_D²⁰ = +8.0 (MeOH中で5.0 mg)

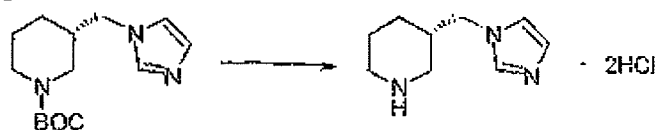
20

【0565】

（工程F）

【0566】

【化228】



261

30

工程Eの生成物（5.50 g、20.73 mmol）を、室温で、ジオキサン（50 mL）中の4M HCl中で、一晩撹拌した。得られた溶液を濃縮し、その残留物をEt₂Oで粉砕して、黄色固形物（4.90 g、収率99%）として、化合物（261）を得た。CIMS:MH⁺ = 166。

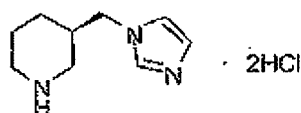
【0567】

（調製実施例29）

（化合物（262））

【0568】

【化229】



262

40

上記調製実施例28で示した手順と本質的に同じ手順により、工程Aにて、D-酒石酸に代えてL-酒石酸を使用して、化合物（262）を調製した。

【0569】

（調製実施例30）

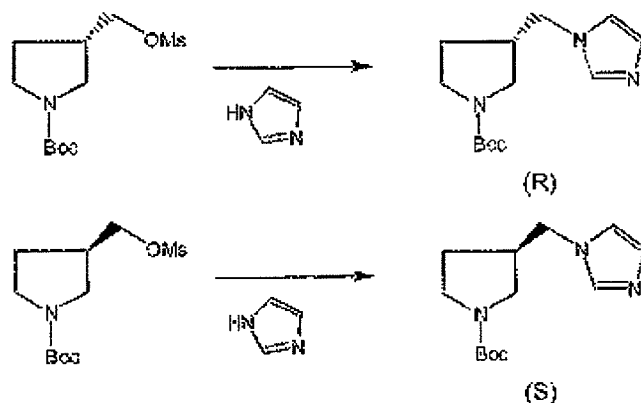
（化合物（263）および（264）の調製）

50

(工程A：1N-第三級ブトキシカルボニル-3(R)および3(S)-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピロリジン)

【0570】

【化230】



19

3(R)-(3-メタンスルホニルオキシメチル)ピロリジン(J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77)(0.993g、3.56mmol)を無水DMF(25mL)に溶解し、そしてナトリウムイミダゾール(0.6g、10mmol)を加えた。その混合物を、60℃で、2時間加熱し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。その生成物をCH₂Cl₂で抽出し、そしてブラインで洗浄した。このCH₂Cl₂抽出物を乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物(263)(1.1409g、100%)を得た。ES/MS:FAEMS(M+1)=252; ¹H NMR(CDCl₃) 1.45(s, 9H)、1.5~1.7(m, 1H)、1.9~2.1(m, 1H)、2.5~2.7(m, 1H)、3.0~3.2(m, 1H)、3.3~3.6(m, 2H)、3.9(dd, 2H)、6.9(s, 1H)、7.1(s, 1H)、7.45(s, 1H)。

20

【0571】

類似の様式で、この(S)異性体を3(S)-(3-メタンスルホニルオキシメチル)ピロリジン(0.993g、3.56mmol)から調製して、表題化合物(1.14g、100%)を得た。

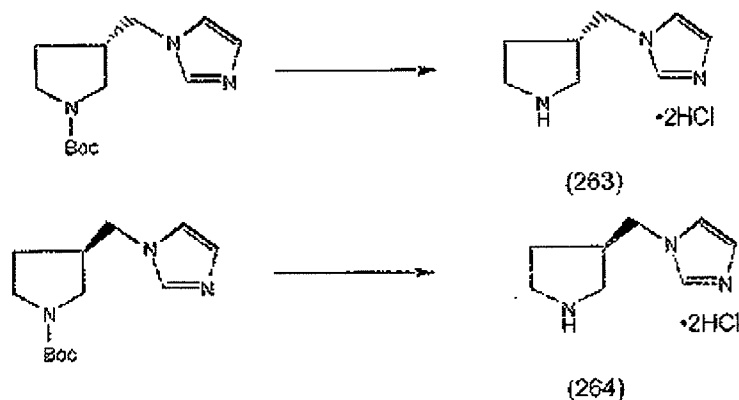
30

【0572】

(工程B：3(R)および3(S)-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル]ピロリジン)

【0573】

【化231】



40

工程Aから得た(R)生成物(0.48g、1.91mmol)を、ジオキサン(10mL)中の4N HCl中で2時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、そのHCl塩として、表題化合物(263)を得た。

50

【0574】

類似の様式で、この (S) 異性体を調製して、その HCl 塩として、化合物 (264) を得た。

【0575】

(調製実施例 31)

(化合物 (265) および (266))

【0576】

【化232】

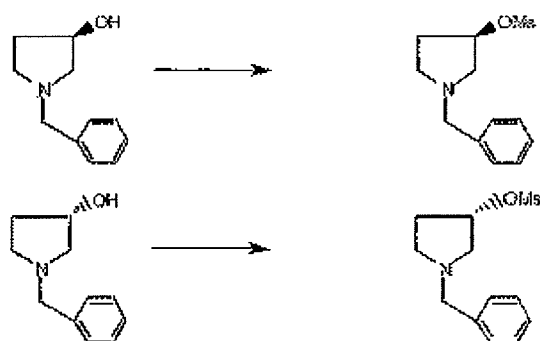


19

(工程 A: 1N-ベンジル-3-(R) および (S) -メタンスルホニルオキシ) -ピロリジン)

【0577】

【化233】



20

1N-ベンジル-3-(R) -ヒドロキシーピロリジン (5 g、28.21 mmol) およびトリエチルアミン (7.86 mL、56.35 mmol) を CH_2Cl_2 (50 mL) に溶解し、その混合物を、窒素下にて、0℃で攪拌した。塩化メタンスルホン (2.62 mL、33.87 mmol) を加え、その溶液を、室温で、2時間攪拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、そして乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、(R) 表題化合物 (7.2 g、96.4%) を得た。FABMS ($M+1$) = 256; ^1H NMR (CDCl_3) 2.2 (m, 1H)、2.3 (m, 1H)、2.52 (m, 1H)、2.7-2.85 (m, 3H)、2.95 (s, 3H)、3.65 (q, 2H)、5.16 (m, 1H)、7.3 (s, 5H)。

30

40

【0578】

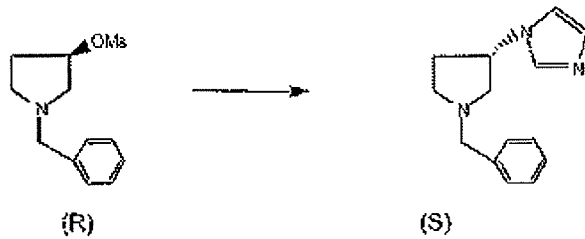
類似の様式で、1N-ベンジル-3-(S) -ヒドロキシーピロリジン (5 g、28.21 mmol) から (S) 異性体を調製して、(S) 表題化合物 (7.15 g、98%) を得た。

【0579】

(工程 B: 1N-ベンジル-3-(S) および (R) - (1H-イミダゾール-1-イル) -ピロリジン)

【0580】

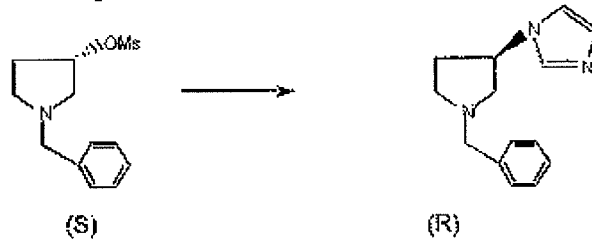
【化234】



10

【0581】

【化235】



工程Aから得た (R) 生成物 (2.0 g、7.84 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下にて、イミダゾール (1.1 g、16.17 mmol) の DMF (25 mL) 攪拌溶液に加えた。その混合物を、60℃で、16時間攪拌した。DMFを減圧下で蒸発した。得られた粗生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、その抽出物を、引き続いて、水およびブラインで洗浄し、その CH_2Cl_2 を蒸発させると、表題残留物が残り、これを、シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶離液として、3% (メタノール中の10%濃 NH_4OH) - CH_2Cl_2 を使用する) にかけて、表題化合物 (0.95 g、50.56%) を得た。FABMS ($M+1$) = 228。

【0582】

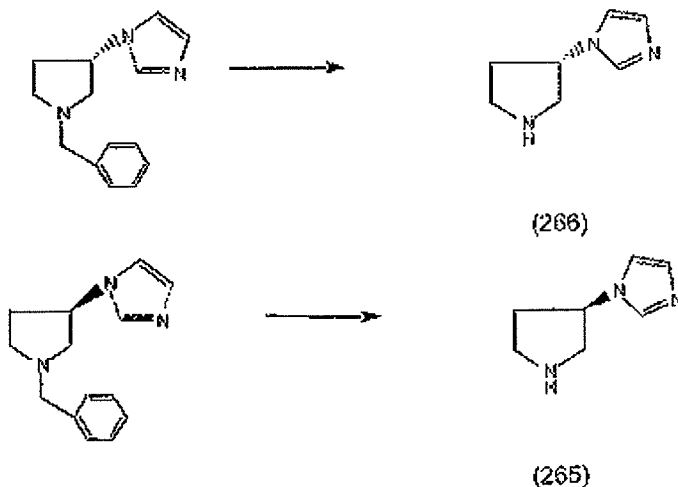
類似の様式で、他の異性体を調製した。

【0583】

(工程C：3-(R) および (S) - (1H-イミダゾール-1-イル) - ピロリジン)

【0584】

【化236】



40

50

EtOH (20 mL) 中の工程 B から得た (S) 生成物 (0.95 g) および炭素上 10% Pd (0.5 g) の混合物を、50 psi で、水素雰囲気下にて、24 時間振盪した。その触媒を濾過し、溶媒を除去して、表題化合物 (266) (0.522 g、99.9%) を得た。

【0585】

類似の様式で、1.0 g の工程 B から得た出発 (R) 生成物および炭素上 10% Pd (0.6 g) から、この (R) 異性体を調製し、収率 99% で、化合物 (265) を得た。

【0586】

(調製実施例 32)

(化合物 (267) および (268))

10

【0587】

【化237】



上記調製実施例 31 で示した手順と本質的に同じ手順で、L または D-プロリノールで開始して、表題化合物 (267) および (268) を調製した。

20

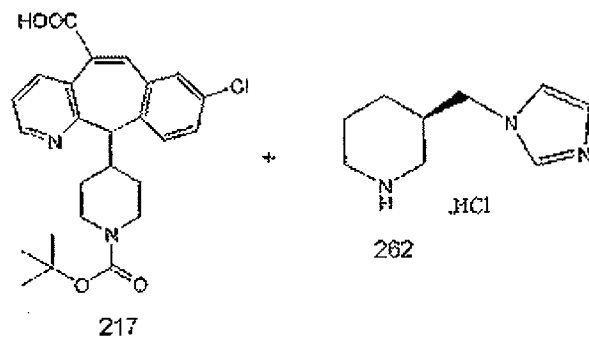
【0588】

(実施例 105)

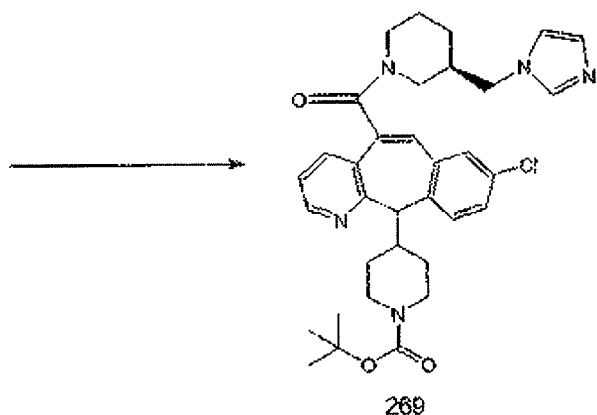
(化合物 (269) の調製)

【0589】

【化238】



30



40

調製実施例 29 から得た化合物 (262) (0.131 g、0.649 mmol)、DEC (0.249 g、1.3 mmol)、HOBt (0.175 g、1.3 mmol) および NMM (0.5 mL) の DMF (25 mL) 溶液に、調製実施例 19 から得た化合

50

物 (217) (0.227 g, 0.499 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、24時間撹拌した。その反応混合物を、沈殿が消えるまで、 H_2O で希釈し、そのスラリーを濾過した。この沈殿物を CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで濾過し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。その粗生成物をクロマトグラフィー (これは、溶離液として、5% (MeOH中の10% NH_4OH) の CH_2Cl_2 溶液を使用する) で精製して、表題化合物 (269) (0.184 g、収率62%) を得た。

【0590】

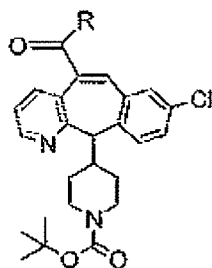
(実施例106~111)

(化合物(270)~(275)の調製)

調製実施例28~32から得た適切なアミンを使用して、上記実施例105と本質的に 10
同じ手順に従って、以下の化合物を調製した：

【0591】

【化239】



20

実施例	R=	化合物番号	物理的データ
106		270	$MH^+ = 603$
107		271	$MH^+ = 589$
108		272	$MH^+ = 589$
109		273	$MH^+ = 589$
110		274	$MH^+ = 603$
111		275	$MH^+ = 603$

30

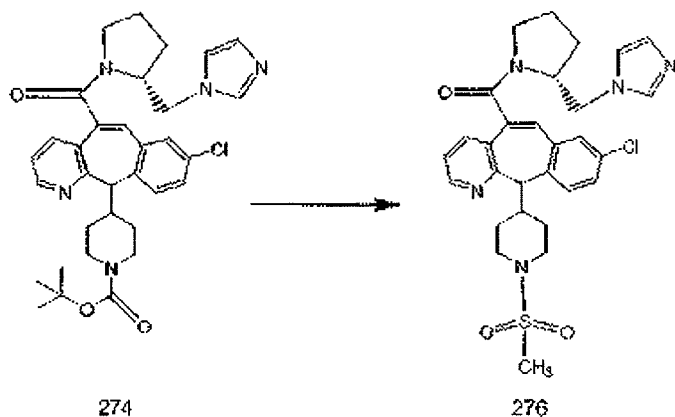
40

(実施例112)

(化合物(276)の調製)

【0592】

【化240】



19

上記実施例110から得た化合物(274)(0.125g、0.213mmol)を、 CH_2Cl_2 (50mL)中にて、室温で、一晩にわたって、TFA(10mL)と撹拌した。その反応混合物を蒸発させて、そのTFA塩(0.28g)を得、これを、 CH_2Cl_2 (50mL)に再溶解し、そして冷却した(氷水浴)。トリエチルアミン(0.1mL)に続いて塩化メタンスルホニル(0.038g、0.319mmol)を加え、この反応混合物を、室温で、一晩撹拌した。この反応混合物を、炭酸水素ナトリウムおよび水で洗浄した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで蒸発させて、表 20
題化合物(276)を得た(0.05g、 $\text{MH}^+=567$)。

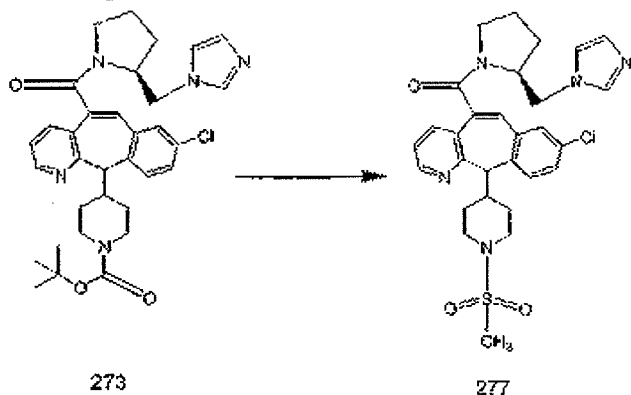
【0593】

(実施例113)

(化合物(277)の調製)

【0594】

【化241】



30

上記実施例109から得た化合物(273)で出発して、上記実施例112と本質的に 40
同じ手順に従って、化合物(277)を調製した($\text{MH}^+=567$)。

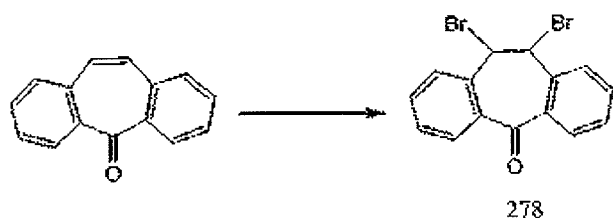
【0595】

(調製実施例33)

(A. 化合物(278))

【0596】

【化242】



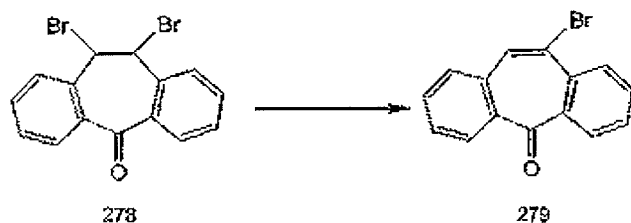
臭素 (33.0 g、210 mmol) の CCl_4 (100 mL) 攪拌溶液に、室温で、ジベンゾスベレノン (37.0 g、179 mmol) の CCl_4 (200 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を、室温で、1.5 時間攪拌した。それらの白色結晶を濾過により集めて、生成物 (278) (60.12 g、収率 92%、 $M+H=367$) を得た。

【0597】

(B、化合物 (279) の調製)

【0598】

【化243】



工程Aから得たジプロモ化合物 (278) (60.0 g、163 mmol) および NaOH (20.0 g、491 mmol) の MeOH (500 mL) 溶液を攪拌し、そして1.5 時間にわたって、還流状態まで加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、そして一晩攪拌した。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、次いで、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{H}_2\text{O}$ で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、黄色固形物 (279) (46.34 g、収率 100%、 $M=285$) を得た。

【0599】

(C、化合物 (280) の調製)

【0600】

【化244】



工程Bから得たモノプロモ化合物 (279) (10.0 g、35.07 mmol) の MeOH (200 mL) 攪拌溶液に、窒素下にて、0℃で、 NaBH_4 (1.94 g、51.2 mmol) を加えた。得られた溶液を、0℃で、1.5 時間攪拌し、次いで、蒸発させ、続いて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{H}_2\text{O}$ で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、白色固形物 (280) (10.3 g、収率 100%、 $M=287$) を得た。

【0601】

(D、化合物 (281) の調製)

20

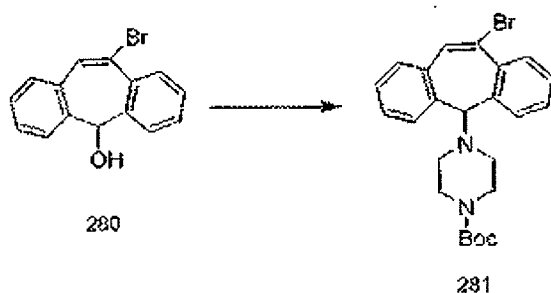
30

40

50

【0602】

【化245】



19

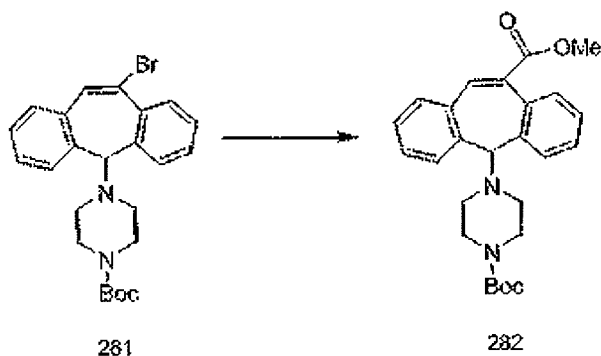
工程Cから得たアルコール(280)(10.0g、34.8mmol)の CH_2Cl_2 (200mL)撹拌溶液に、0℃で、2,6-ルチジン(14.9g、139.3mmol)および塩化チオニル(8.28g、69.66mmol)を加えた。得られた溶液を室温まで温め、そして一晩撹拌した。次いで、この溶液を0.5N NaOH溶液に注ぎ、続いて、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた水層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、粗褐色オイル(15.5g)を得た。この粗オイル(15.5g)のアセトニトリル(200mL)溶液に、2,6-ビス(ジメチル)-1-メチルピペリジン(10.81g、69.66mmol)およびN-Bocピペリジン(6.49g、34.83mmol)を加えた。得られた混合物を、一晩にわたって、65℃まで温めた。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、続いて、 CH_2Cl_2 /飽和 NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、5%EtOAc/95%ヘキサンで溶出する)で精製して、保護N-Boc化合物(281)(5.68g、収率36%、 $\text{MH}^+ = 455$)を得た。

【0603】

(E. 化合物(282)の調製)

【0604】

【化246】



39

工程Dから得たN-Boc化合物(281)(4.0g、8.78mmol)の無水トルエン(100mL)およびメタノール(20mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.15g、4.39mmol)、DBU(1.81g、11.9mmol)および塩化パラジウム(II)(0.15g、0.88mmol)を加えた。得られた混合物を、80psi~100psiで、一酸化炭素でバージし、そして78℃~82℃で、5時間加熱し、続いて、室温で、一晩撹拌した。次いで、この溶液をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させ、その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、10%EtOAc/90%ヘキサンで溶出する)で精製して、エステル化合物(282)(2.1g、収率55%、 $\text{MH}^+ = 435$)を得た。

40

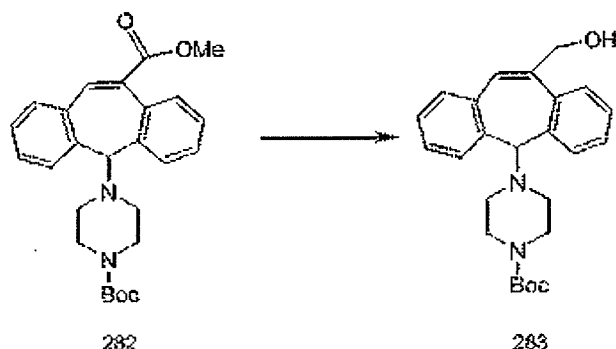
50

【0605】

(F. 化合物(283)の調製)

【0606】

【化247】



19

工程Eから得たエステル化合物(282)(1.2g、2.77mmol)のTHF(15ml)撹拌溶液に、0℃で、DIBAL(16.62ml、16.62mmol)の1M溶液を加えた。得られた溶液を、室温で、4時間撹拌した。この溶液に、次いで、10%酒石酸カリウムナトリウムを加え、続いて、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、固形物(283)(1.1g、収率100%、 $\text{MH}^+ = 406$)を得た。

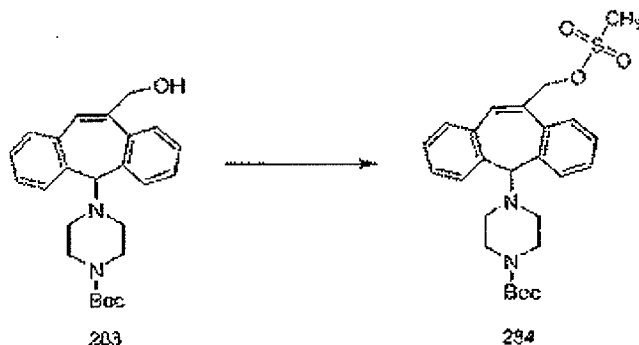
20

【0607】

(G. 化合物(284)の調製)

【0608】

【化248】



30

工程Fから得たアルコール(283)(0.62g、1.52mmol)の CH_2Cl_2 (15mL)溶液に、窒素下にて、トリエチルアミン(0.64ml、4.56mmol)および塩化メタンスルホニル(0.26g、2.29mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩撹拌した。その混合物を NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、メシレート化合物(284)(0.53g、収率76%、 $\text{M}-\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H} = 389.1$)を得た。

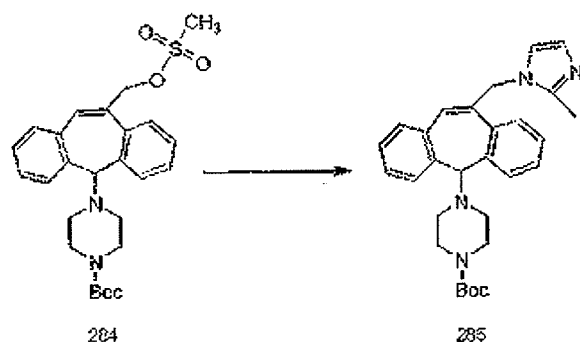
40

【0609】

(H. 化合物(285)の調製)

【0610】

【化249】



19

1-メチル-イミダゾール (1.04 g、12.7 mmol) の DMF (10 mL) 撹拌溶液に、窒素下にて、NaH (0.305 g、12.7 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、15 分間撹拌し、続いて、工程 G から得たメシレート化合物 (284) (2.05 g、4.23 mmol) を加えた。その反応混合物を、室温で、一晩撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させ、そして EtOAc-NaHCO₃ 溶液で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮し、その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、2% MeOH/98% NH₃-CH₂Cl₂ で溶出する) で精製して、生成物 (285) (0.775 g、収率 39%、MH⁺ = 471) を得た。

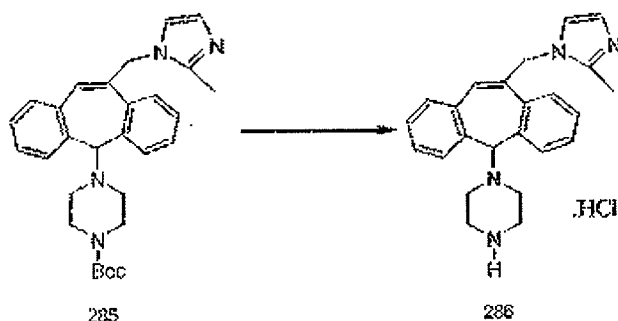
20

【0611】

(1. 化合物 (286) の調製)

【0612】

【化250】



30

工程 H から得た生成物 (285) (0.3 g、0.64 mmol) のジオキサン (40 mL) 中の 4 M HCl 溶液を、室温で、3 時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、表題生成物 (286) の塩酸塩 (0.42 g、収率 100%、MH⁺ = 371) を得た。

【0613】

(実施例 114 および 115)

40

(化合物 (287) および (288))

上記調製実施例 33、工程 H のラセミ混合物を、Chiral AD カラム (これは、15% IPA/75% ヘキサン/0.2% DEA で溶出する) を使用して、HPLC により、その純粋異性体に分離して、以下の表の化合物を得た：

【0614】

【化251】

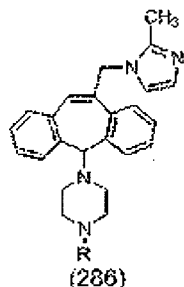
実施例番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
114	調製用実施例 33, 工程 A-H	BOC	287 異性体 1	MS M ⁺ =471
115	調製用実施例 33, 工程 A-H	BOC	288 異性体 2	MS M ⁺ =471

(実施例 116 ~ 119)

調製実施例 33、工程 I から得たピペラジン化合物 (286) で出発して、それを適切なイソシアネートまたは塩化スルホニルと反応させ、以下の表で示した手順と本質的に同じ手順に従って、以下の化合物を調製した：

【0615】

【化252-1】



実施例番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
116	実施例 13		289 異性体 1	MS M ⁺ =515

【0616】

【化252-2】

117	実施例 13		290 異性体 2	MS M ⁺ =515
118	実施例 24		291a 異性体 1	MS M ⁺ =449
119	実施例 24		291b 異性体 2	MS M ⁺ =449

(調製実施例 34)

(A. 化合物 (292) の調製)

【0617】

【化253】



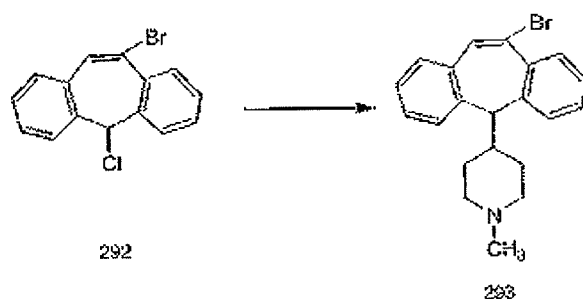
調製実施例33、工程Cから得たアルコール(280)(30.0g、104.5mmol)の CH_2Cl_2 (500mL)撹拌溶液に、窒素下にて、 -20°C で、塩化チオニル(106.7mL、1.46mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。その粗混合物をトルエン(50mL)で希釈し、続いて、室温で、さらに多くの SOCl_2 (106.7mL)を加えた。得られた溶液を、その反応が完結するまで、2時間、還流状態まで加熱した。次いで、その反応混合物を室温まで冷却し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡褐色固形物(292)(35.67g、収率100%、 $M-\text{BrCl}=191$)を得た。

【0618】

(B. 化合物(293)の調製)

【0619】

【化254】



Mg (3.63g)の無水THF(95mL)懸濁液に、窒素下にて、室温で、4-クロロ-1-メチルピペリジン(3mL、全量の10%)および1小結晶のヨウ素を加えた。得られた溶液を還流状態まで加熱し、続いて、ヨードメタン(0.5mL)と4-クロロ-1-メチルピペリジンの残り(27mL)とを加えた。その反応物を1時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、粗グリニャール試薬(0.8M)を得た。

【0620】

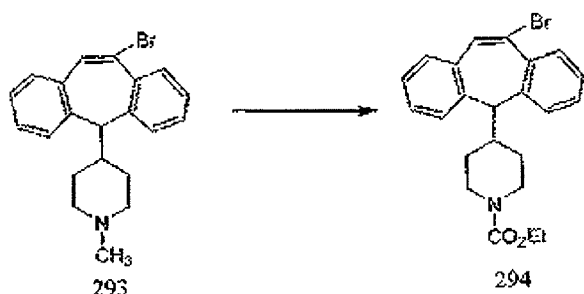
調製実施例34、工程Aから得たクロロ化合物(292)(35.67g、116.7mmol)の無水THF(200mL)撹拌溶液に、室温で窒素雰囲気下にて、グリニャール試薬(上で得た)(0.8M、146mL、116.7mmol)を滴下した。得られた溶液を、室温で、3時間撹拌し、続いて、 $\text{EtOAc}-\text{H}_2\text{O}$ で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、生成物(293)(49.25g、収率100%、 $M\text{H}^+=368$)を得た。

【0621】

(C. 化合物(294)の調製)

【0622】

【化255】



10

上記工程Bから得た化合物(293)(42.9g、116.5mmol)のトルエン(400mL)撹拌溶液に、窒素下にて、トリエチルアミン(49mL、349.5mmol)を加えた。得られた溶液を還流状態まで加熱し、続いて、クロロギ酸エチル(126g、1165mmol)を滴下した。その溶液を、還流温度で、2時間加熱し続けた。次いで、この反応物を、室温で、一晚撹拌し、続いて、EtOAc-1N NaOH溶液で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、その粗生成物を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、30%EtOAc/70%ヘキサンで溶出する)で精製して、淡黄色固形物(294)(2.99g、収率12%、MH⁺ = 426.3)を得た。

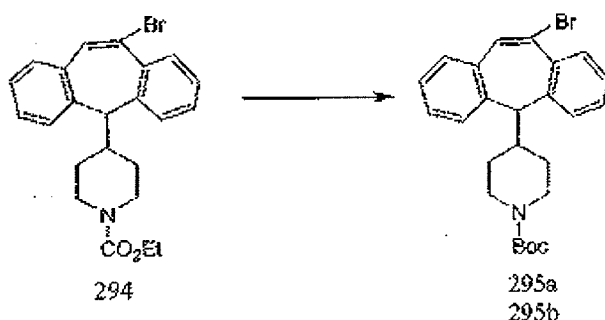
20

【0623】

(D. 化合物(295a)および(295b)の調製)

【0624】

【化256】



30

上記工程Cから得たエステル(294)(3.34g、7.83mmol)の6N HCl(20mL)溶液を、一晚で、還流状態まで加熱した。その反応物を室温まで冷却し、そしてNH₄OH溶液で塩基化し、続いて、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、粗遊離ピペリジン(2.80g、収率100%、MH⁺ = 534)を得た。

【0625】

その粗製物質(これは、上で得た)(2.77g、7.82mmol)に、50%MeOH/1%H₂O(200mL)中にて、ジ-第三級ブチルジカーボネート(3.41g、15.64mmol)を加えた。その反応混合物をpH=9に調節し、そして室温で、4時間撹拌し、乾燥状態まで蒸発させ、次いで、CH₂Cl₂-H₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてHPLC(これは、chiral ADカラムを使用し、15%IPA/75%ヘキサン/0.2%DEAで溶出する)で精製して、N-Boc化合物(295a)および(295b)の純粋異性体(3.42g、収率96%、MH⁺ = 454)を得た。

40

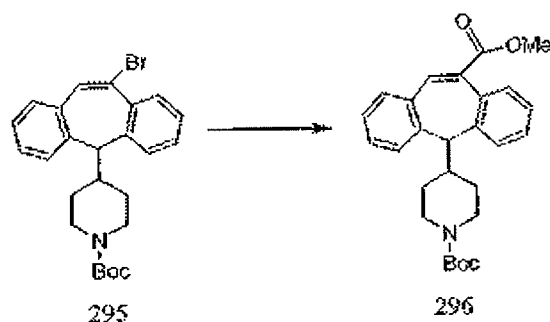
【0626】

(E. 化合物(296a)および(296b)の調製)

【0627】

50

【化257】



10

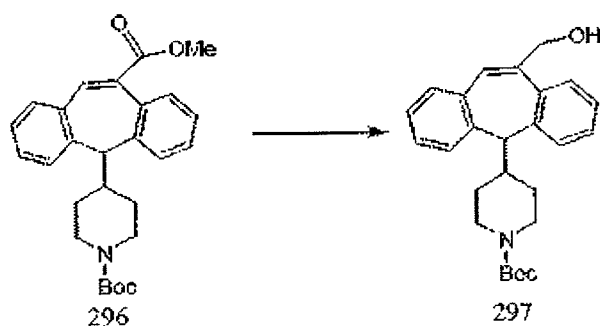
上記工程Dから得たN-Boc化合物の純粹(+)または(-)異性体(4.0g、8.78mmol)の無水トルエン(100mL)およびメタノール(20mL)攪拌溶液に、トリフェニルホスフィン(1.15g、4.39mmol)、DBU(1.81g、11.9mmol)および塩化パラジウム(II)(0.15g、0.88mmol)を加えた。得られた混合物を、80psi~100psiで、一酸化炭素でバージし、そして78℃~82℃で、5時間加熱し、続いて、室温で、一晚攪拌した。次いで、この溶液をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、10%EtOAc/90%ヘキサンで溶出する)で精製して、エステル(296a)または(296b) 20
(2.1g、収率55%、MH⁺ = 435)を得た。

【0628】

(F. 化合物(297a)および(297b)の調製)

【0629】

【化258】



30

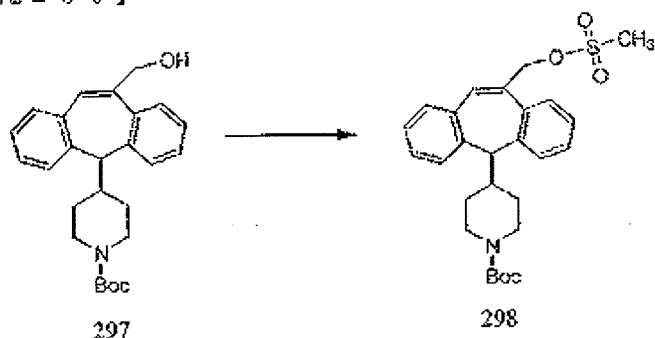
上記工程Eから得たエステルの(+)または(-)異性体(1.2g、2.77mmol)のTHF(15mL)攪拌溶液に、0℃で、DIBAL(16.62mL、16.62mmol)の1M溶液を加えた。得られた溶液を、室温で、4時間攪拌した。この溶液に、次いで、10%酒石酸カリウムナトリウムを加え、続いて、EtOAcで抽出した。 40
合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、固形物(297a)または(297b)(1.1g、収率100%、MH⁺ = 406)を得た。

【0630】

(G. 化合物(298a)および(298b)の調製)

【0631】

【化259】



10

工程Fから得たアルコールの(+)または(-)異性体(0.62g、1.52mmol)の CH_2Cl_2 (15mL)撹拌溶液に、窒素下にて、トリエチルアミン(0.64mL、4.56mmol)および塩化メタンスルホニル(0.26g、2.29mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚撹拌した。その混合物を NaHCO_3 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、メシレート化合物(298a)または(298b)(0.53g、収率76%、 $M-\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}=389.1$)を得た。

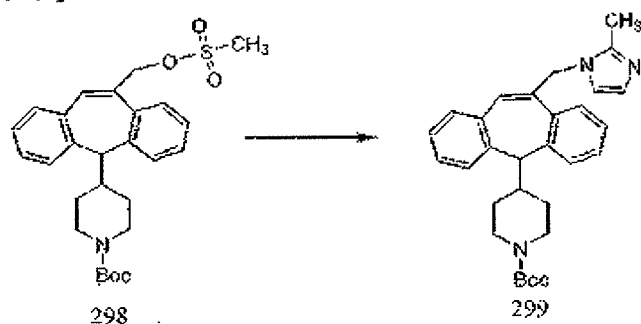
【0632】

(H. 化合物(299a)および(299b)の調製)

20

【0633】

【化260】



30

1-メチル-イミダゾール(1.04g、12.7mmol)のDMF(10mL)撹拌溶液に、窒素下にて、 NaH (0.305g、12.7mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、15分間撹拌し、続いて、上記工程Gから得たメシレート化合物(299)の(+)または(-)異性体(2.05g、4.23mmol)を加えた。その反応混合物を、室温で、一晚撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させ、そして $\text{EtOAc}-\text{NaHCO}_3$ 溶液で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮し、その粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、2% $\text{MeOH}/98\%\text{NH}_3-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出する)で精製して、生成物(299a)および(299b)(0.77g、収率39%、 $M\text{H}^+=471$)を得た。

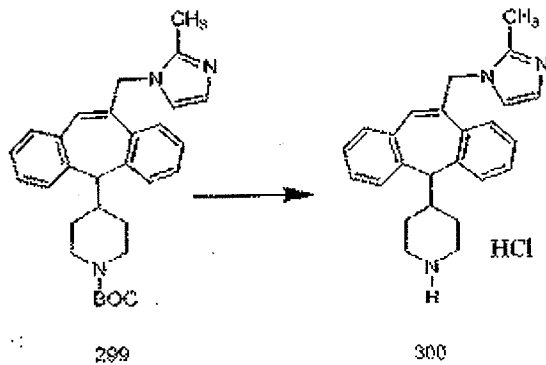
40

【0634】

(I. 化合物(300a)および(300b)の調製)

【0635】

【化261】



10

上記工程 I から得た生成物の (+) または (-) 異性体 (0.3 g、0.64 mmol) のジオキサン (40 ml) 中の 4M HCl 溶液を、室温で、3 時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、生成物 (300a) または (300b) の HCl 塩 (0.42 g、収率 100%、 $MH^+ = 371$) を得た。

【0636】

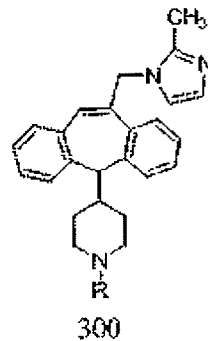
(実施例 120 および 121)

化合物 (300) の適切な (+) または (-) 異性体で出発して、適切なイソシアネートを使用して、実施例 13 と類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

20

【0637】

【化262】



30

実施例番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
120	実施例 13		301 異性体 1	MS $MH^+ = 514$
121	実施例 13		302 異性体 2	MS $MH^+ = 514$

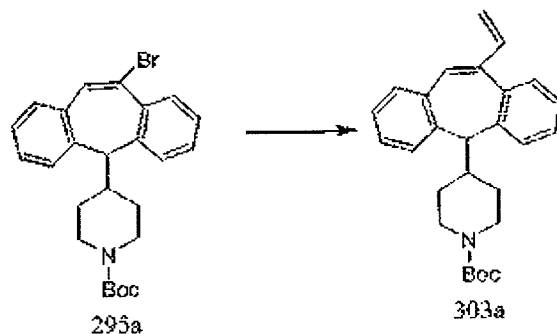
40

(調製実施例 35)

(A. 化合物 (303a) の調製)

【0638】

【化263】



10

調製実施例34、工程Dから得たプロモ化合物(295a)の異性体1(0.5g、1.10mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(4.3mL)撹拌溶液に、窒素下に、塩化リチウム(0.14g、3.3mmol)、トリ-2-フリルホスフィン(0.013g、0.04mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)-ジパラジウム(0)(0.02g、0.02mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、5分間撹拌し、続いて、トリブチル(ビニル)スズ(0.39g、1.24mmol)を加えた。その反応物を、次いで、2時間にわたって、85℃まで加熱し、続いて、EtOAc-H₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、10%EtOAc/90%CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、淡黄色液体(303a)(0.06g、収率15%、MH⁺ = 390)を得た。

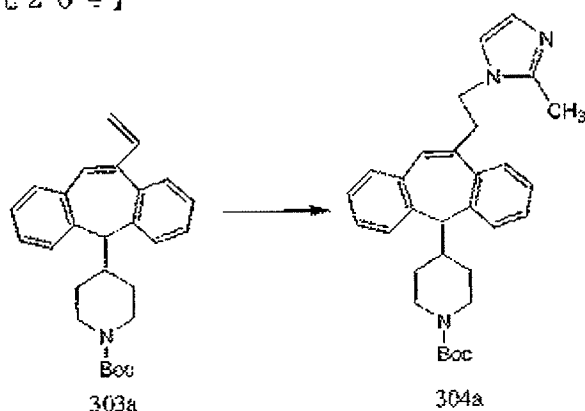
20

【0639】

(B. 化合物(304a)の調製)

【0640】

【化264】



30

1-メチルイミダゾール(0.377g、4.6mmol)の無水THF(4mL)撹拌溶液に、窒素下に、-78℃で、2.5M n-BuLi/ヘキサン(0.33mL)を加えた。得られた溶液を、-78℃で、30分間撹拌し、次いで、室温で温めた。この撹拌溶液に、上記工程Aから得たアルケン化合物(303a)(0.78g、2.1mmol)(THF中)を加えた。次いで、得られた溶液を、一晩にわたって、120℃まで加熱し、そしてEtOAc-H₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させ、次いで、室温まで冷却し、そして順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、3%MeOH/97%NH₃-CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、淡黄色固形物(304a)(0.09g、収率10%、MH⁺ = 456.1)を得た。

40

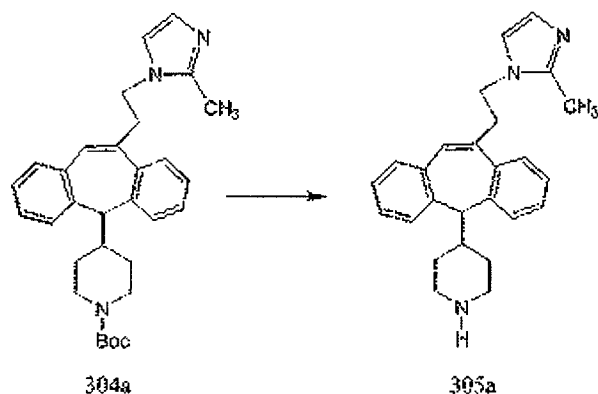
【0641】

(C. 化合物(305a)の調製)

【0642】

50

【化 2 6 5】



19

上記工程Bから得た生成物（304a）（0.18g、3.72mmol）の4M HCl／ジオキサン（5mL）溶液を、室温で、2時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、灰白色粗固形物（305a）（0.22g、収率100%、 $MH^+ = 384.2$ ）を得た。

【0643】

上記調製実施例35で規定した手順と同じ手順を使用して、Boc-保護プロモ化合物（295b）の異性体2で出発して、異性体2（305b）を調製した（ $MH^+ = 384.2$ ）。

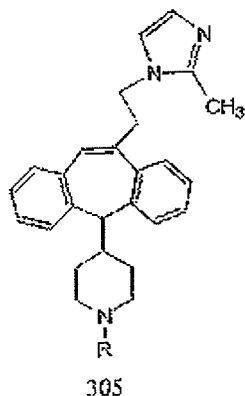
【0644】

（実施例122～125）

化合物（305）の適切な（+）または（-）異性体で出発して、適切なイソシアネートを使用して、実施例13と類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

【0645】

【化266】



305

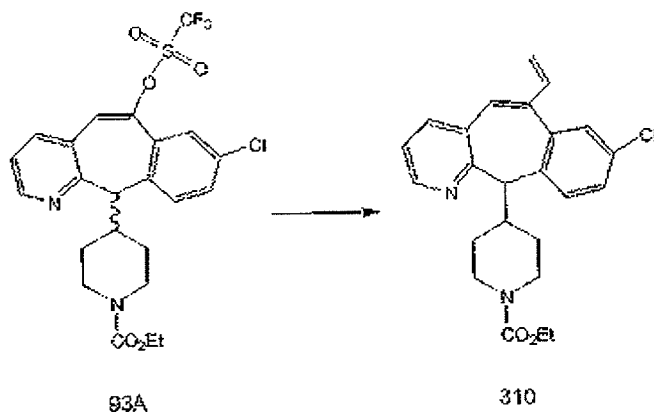
実施例 番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
122	実施例 13		306 異性体 1	MS MH ⁺ =537.1 m.p.=118.1-119.0°C
123	実施例 13		307 異性体 2	MS MH ⁺ =537.1 m.p.=107.8-108.4°C
124	実施例 13		308 異性体 1	MS MH ⁺ =528.2 m.p.=119.6-120.2°C
125	実施例 13		309 異性体 2	MS MH ⁺ =528.2 m.p.=120.5-121.3°C

(調製実施例 36)

(A. 化合物 (310) の調製)

【0646】

【化267】



93A

310

実施例7、工程Aから得た化合物(93A)(5.0g、10.02mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(40mL)溶液に、窒素下に、室温で、LiCl(1.27g、30.06mmol)、トリ-2-フルルホスフィン(0.093g、0.4mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジバラジウム(0)(0.18g、0.2mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、5分間撹拌し、続いて、トリブチル(ビニル)スズ(3.3mL、11.3mmol)を加え、そして80℃~85℃で、一晚撹拌した。この溶液を室温まで冷却し、続いて、EtOAc-H₂Oで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロ

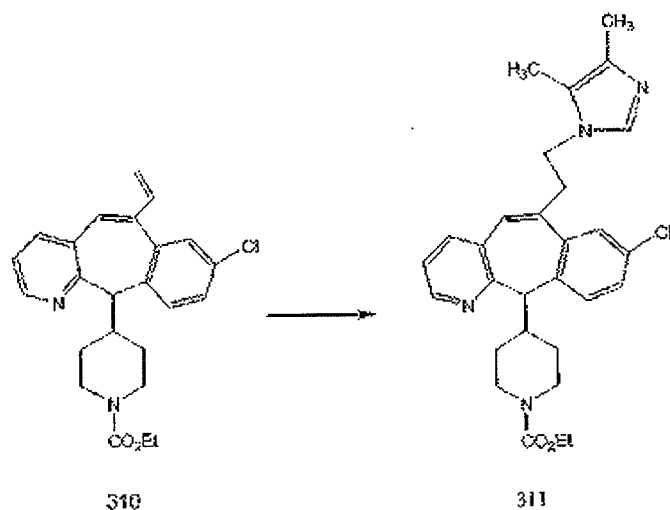
マトグラフィー（これは、20% EtOAc / 80% CH₂Cl₂ で溶離する）で精製して、生成物（310）（3.88 g、収率95%、MH⁺ = 409.1）を得た。

【0647】

（B. 化合物（311）の調製）

【0648】

【化268】



10

20

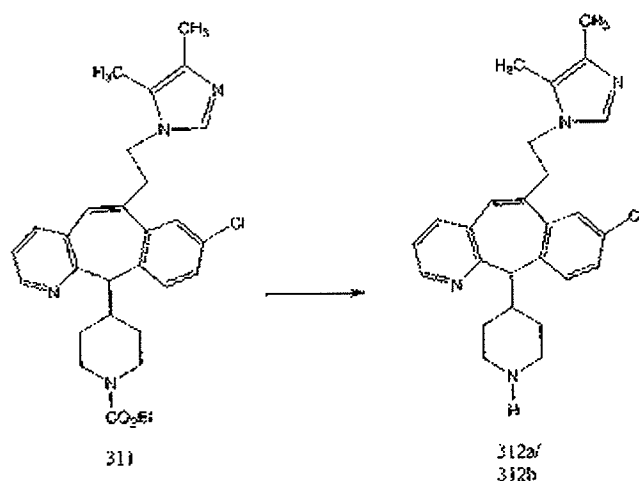
4,5-ジメチルイミダゾール（25.8 mg、0.268 mmol）の無水THF（0.2 mL）撹拌溶液に、-78℃で、アルゴン下にて、2.5 M n-BuLi（0.032 mL、0.08 mmol）を加えた。得られた溶液を室温まで温め、続いて、上記工程Aから得たアルケン化合物（310）（0.1 g、0.24 mmol）（無水THF（0.2 mL）中）を加えた。次いで、この溶液を、油浴中にて、25時間にわたって、120℃まで加熱し、続いて、CH₂Cl₂ - H₂Oで抽出した。合わせた有機層を、次いで、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、5% MeOH / 95% CH₂Cl₂ で溶出する）で精製して、生成物（311）（0.046 g、収率100%、MH⁺ = 505）を得た。

【0649】

（C. 化合物（312a）および（312b）の調製）

【0650】

【化269】



40

50

上記工程Bから得た化合物(311) (0.57 g、1.28 mmol) の6N HCl (20 mL) 溶液を、24時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、乾燥状態まで濃縮した。その残留物に、次いで、飽和NaHCO₃およびNaClを加えた。この溶液をCH₂Cl₂で2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮して、粗生成物(0.52 g、収率93%)を得た。その粗製物質を、次いで、20% EtOH/80%ヘキサン/0.2%DEAに溶解し、そして分取ADカラム(これは、20%~50%IPA/ヘキサン/0.2%DEA (UV=254 nm、Att n=1024、ABS=2)で溶出する)にて、HPLCで精製して、生成物(312a) および(312b)の純粋異性体を得た(0.225 g、MH⁺=433)。

【0651】

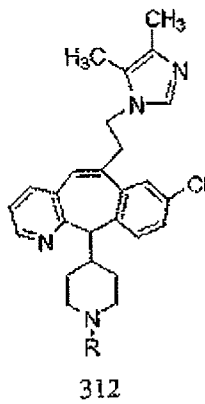
19

(実施例126~133)

化合物(312)の適切な(+)または(-)異性体で出発して、適切なイソシアネートまたは塩化スルホニルを使用して、実施例13と類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

【0652】

【化270】



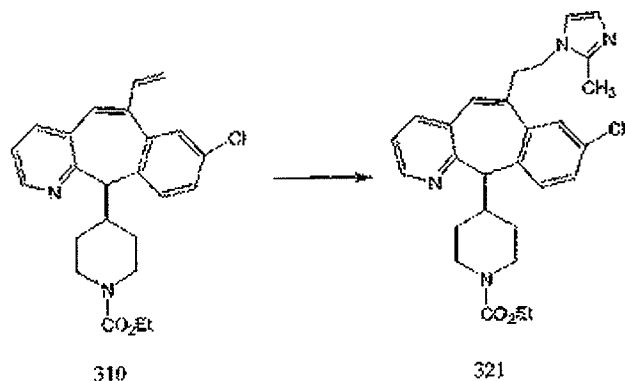
実施例 番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
126	実施例 13		313	質量スペクトル $M^+=577$
127	実施例 13		314	質量スペクトル $M^+=577$
128	実施例 13		315	質量スペクトル $M^+=558$
129	実施例 13		316	質量スペクトル $M^+=558$
130	実施例 13		317	質量スペクトル $M^+=570$
131	実施例 13		318	質量スペクトル $M^+=570$
132	実施例 13		319	質量スペクトル $M^+=511$
133	実施例 13		320	質量スペクトル $M^+=511$

(調製実施例 37)

(A. 化合物 (321) の調製)

【0653】

【化271】

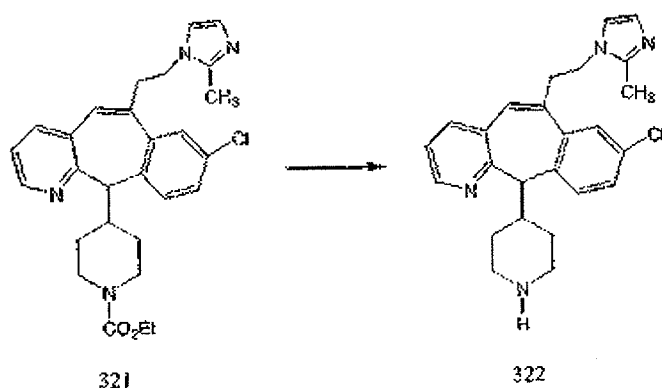


19

調製実施例36、工程Aから得た化合物(310)(0.66g、8.1mmol)のTHF(4.0mL)溶液に、窒素下にて、 -78°C で、2.5M $n\text{-BuLi}$ /ヘキサン(1.5mL)を滴下した。得られた溶液を、 -78°C で、30分間撹拌し、次いで、室温まで温め、続いて、1-メチルイミダゾール(3.0g、7.3mmol)(THF(3.0mL)中)を加えた。次いで、この溶液を、週末にわたって、 120°C まで加熱し、次いで、室温まで冷却して、乾燥状態まで濃縮した。その混合物をEtOAc- H_2O で抽出し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、3%MeOH/97% NH_3 - CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、生成物(321)(1.64g、収率46%、 $\text{MH}^+ = 491.1$)を得た。

【0654】

【化272】



30

上記調製実施例37、工程Aから得た化合物(321)(0.6g、1.22mmol)の12N HCl(10mL)溶液を、一晩にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、粘性物質として、その残留物を得た。この残留物を飽和 NaHCO_3 に溶解し、10分間撹拌し、NaClで飽和し、次いで、 CH_2Cl_2 と共に、10分間撹拌した。その固形物を濾過し、その水層を CH_2Cl_2 で2回抽出し、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡褐色固形物として、化合物(322)(566mg、 $\text{MH}^+ = 419.1$)を得た。

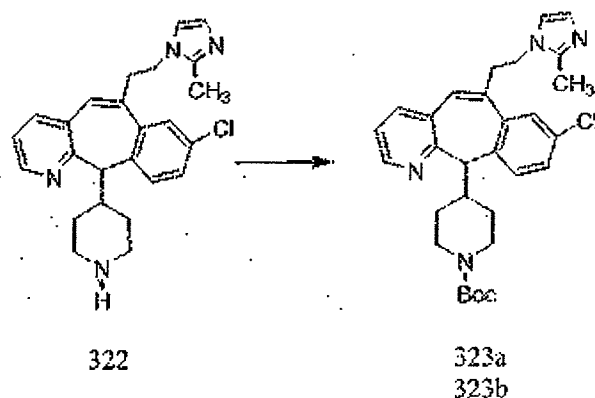
【0655】

(C. 化合物(323a)および(323b)の調製)

【0656】

40

【化273】



10

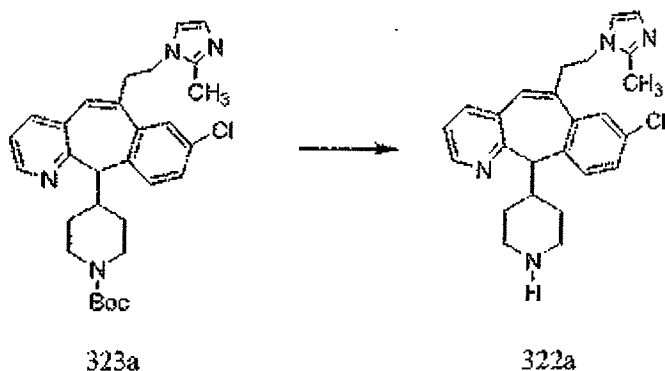
上記工程Bから得た化合物(322)(0.566g、1.35mmol)のMeOH(20mL)およびH₂O(1mL)溶液に、0℃で、Boc無水物(0.44g、2.02mmol)を加えた。その溶液を1N NaOH溶液で塩基化して、pH=8.5~9.5に維持し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、CH₂Cl₂-H₂Oで抽出した。合わせた有機層をH₂Oで2回洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、異性体1および2の混合物(0.63g、収率100%)を得た。これらの異性体を、分取ADカラム(これは、15%IPA/8 20
5%ヘキサン/0.2%DEA(波長=254nm、Att n=64、ABS=1)で溶出する)にて、HPLCで分離して、異性体1(323a)(0.28g、MH⁺=519.2)および異性体2(323b)(0.28g、MH⁺=519.2)を得た。

【0657】

(D. 化合物(322a)の調製)

【0658】

【化274】



30

上記工程Cから得た化合物(323a)異性体1(0.24g、0.46mmol)の4N HCl/ジオキサン(20mL)溶液を、室温で、1時間撹拌した。この溶液に、CH₂Cl₂(7mL)を加え、その反応物を2時間撹拌し続けた後、乾燥状態まで濃縮した。この溶液を、飽和NaHCO₃と共に5分間撹拌し、次いで、NaClで飽和し、そしてCH₂Cl₂で3回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、化合物(322a)異性体1(0.163g、収率84%、MH⁺=419.2)を得た。

【0659】

化合物(323b)で出発して、上記工程Dと類似の様式で、化合物(322b)を調製し、他の異性体(0.193g、収率84%、MH⁺=419.2)を得た。

50

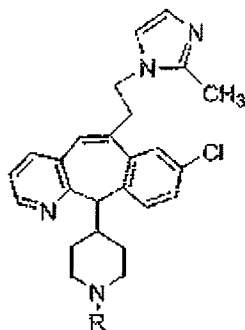
【0660】

(実施例134～147)

化合物322a (異性体1) または322b (異性体2) で出発して、適切なクロロホルメート、イソシアネートまたは塩化スルホニルを使用して (またはカルボン酸の場合、DEC媒介カップリングを使用して)、実施例13と類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した:

【0661】



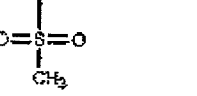
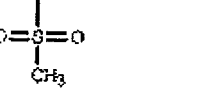
【化275-1】



実施例番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
134	実施例 13		324 異性体 1	MS M ⁺ =545.2
135	実施例 13		325 異性体 2	MS M ⁺ =545.2
136	実施例 13		326 異性体 1	MS M ⁺ =563.2
137	実施例 13		327 異性体 2	MS M ⁺ =563.2
138	実施例 13		328 異性体 1	MS M ⁺ =606.1 m.p.=62.7-63.0°C
139	実施例 13		329 異性体 2	MS M ⁺ =606.1 m.p.=70.1-71.0°C
140	実施例 13		330 異性体 1	MS M ⁺ =572.1 m.p.=120.1-121.4°C
141	実施例 13		331 異性体 2	MS M ⁺ =572.1 m.p.=128.0-129.0°
142	実施例 13		332 異性体 1	MS M ⁺ =544.2
143	実施例 13		333 異性体 2	MS M ⁺ =544.2

【0662】

【化275-2】

144	実施例 13		334 異性体 1	MS M ⁺ =554.1 m.p.=111.9-112.0°C
145	実施例 13		335 異性体 2	MS M ⁺ =554.1 m.p.=114.3-115°
146	実施例 13		336 異性体 1	MS M ⁺ =497.1 m.p.=52.4-53.3°C
147	実施例 13		337 異性体 2	MS M ⁺ =497.1 m.p.=47.1-48.0°

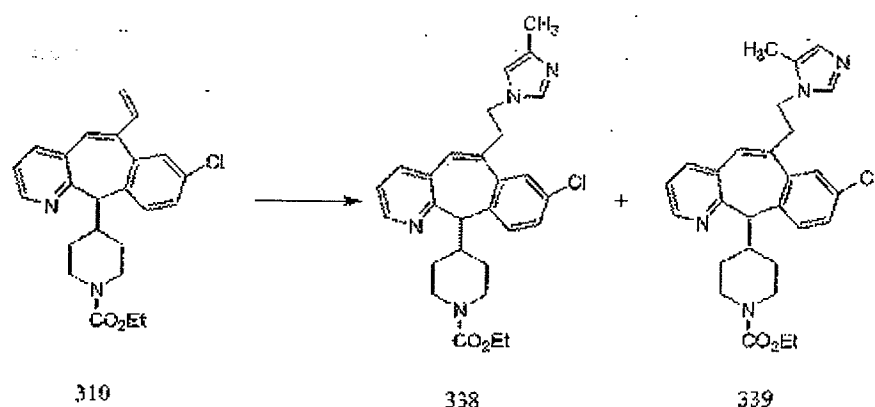
10

(調製実施例 38)

(A. 化合物 (338) および (339))

【0663】

【化276】



20

30

調製実施例 36、工程 A から得た化合物 (310) (3.0 g、7.34 mmol) の THF (8 mL) 溶液に、窒素下にて、-78°C で、2.5 M n-BuLi/ヘキサン (0.65 mL、8.07 mmol) を滴下した。得られた溶液を、-78°C で、30 分間攪拌し、次いで、室温まで温め、続いて、4-メチルイミダゾール (0.66 g、8.07 mmol) (THF 中) を加えた。この溶液を、一晩にわたって、120°C まで加熱し、室温まで冷却して、乾燥状態まで濃縮した。その反応混合物を EtOAc-H₂O で抽出し、その有機層を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、4-メチル置換 (338) および 5-メチル置換 (339) 生成物の混合物 (2.76 g、収率 76%、M⁺ = 491.1) を得た。

40

【0664】

(B. 化合物 (338 a/b) および (339 a/b) の分離)

実施例 11 で記述した様式と類似した様式で、上記工程 A から得た生成物の混合物を、まず、chiral HPLC カラムクロマトグラフィーを使用して、純粋 4 および 5 置換 (+) エナンチオマー および 純粋 4 および 5 置換 (-) エナンチオマー の混合物に分離し、次いで、塩化トリフェニルメチルで処理し、実施例 11 の手順に従って、これらの化合物を 4-置換化合物 (338 a) (MS M⁺ = 491; 融点 = 72.1 ~ 73.0°C) および (338 b) (MS M⁺ = 491; 融点 = 68.9 ~ 69.0°C) および 5-置換化合物 (339 a) および (339 b) の純粋異性体にさらに分離した。

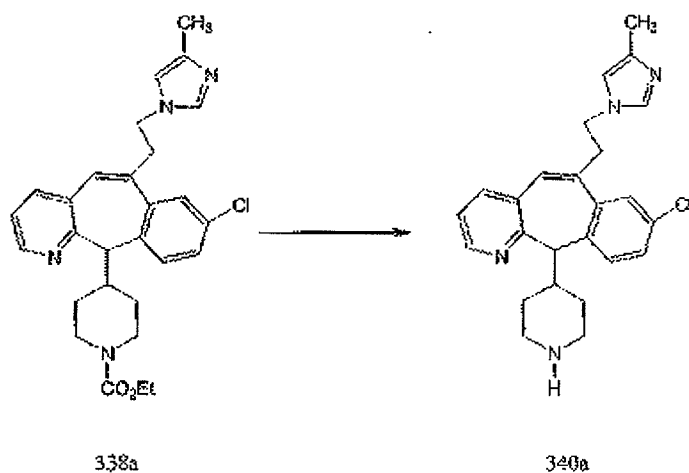
【0665】

50

(C. 化合物 (340a) の調製)

【0666】

【化277】



10

上記工程Bから得た化合物 (338a) (0.035 g、0.071 mmol) の6 N HCl (2.0 mL) 溶液を、一晚にわたって、還流状態まで加熱した。その溶液を室温まで冷却し、NH₄OH溶液で塩基化し、そしてCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして濃縮して、純粋異性体1、化合物 (340a) (0.0334 g、収率100%、MH⁺ = 419.1；融点=60.3~61.0℃) を得た。

【0667】

上記と類似の様式で、化合物 (338b) (異性体2) で出発して、化合物 (340b) (MH⁺ = 419.1) を調製した。

【0668】

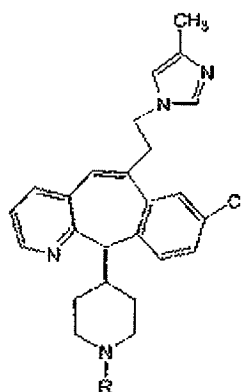
(実施例148~156)

化合物 (340) の適切な (+) または (-) 異性体で出発して、以下の表で示した手順を使用して、適切なクロロホルメート、イソシアネートまたは塩化スルホニルを使って、類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

【0669】

30

【化278-1】



実施例番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
148	調製用実施例 4; 工程 A	BOC	341	MS MH ⁺ =519 m.p.=90.2-91.0°C
149	実施例 13		342 異性体 1	MS MH ⁺ =545 m.p.=58.8-59.6°C
150	実施例 13		343 異性体 2	MS MH ⁺ =545 m.p.=60.8-61.2°C
151	実施例 13		344 異性体 1	MS MH ⁺ =545 m.p.=98.7-99.5°C
152	実施例 13		345 異性体 2	MS MH ⁺ =545 m.p.=111.3-112.0°C
153	実施例 13		346 異性体 1	MS MH ⁺ =544 m.p.=77.1-77.8°C

【0670】

【化278-2】

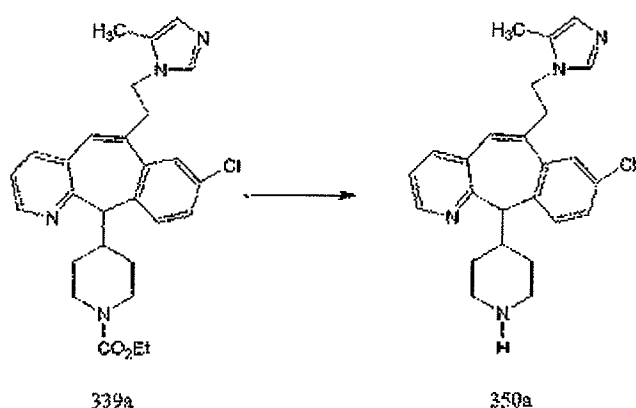
154	実施例 13		347 異性体 2	MS MH ⁺ =544 m.p.=78.8-79.0°C
155	実施例 13		348 異性体 1	MS MH ⁺ =497 m.p.=87.4-88.0°C
156	実施例 13		349 異性体 2	MS MH ⁺ =497 m.p.=88.8-89.0°C

(調製実施例 39)

(化合物 (350a) の調製)

【0671】

【化279】



10

化合物(339a)を、調製実施例38、工程Cと類似の様式で反応させて、化合物(350a)(異性体1)(0.13g、収率76%、 $MH^+ = 419.3$)を得た。

【0672】

上記と同じ様式で、化合物(350b)(異性体2)を調製した。

【0673】

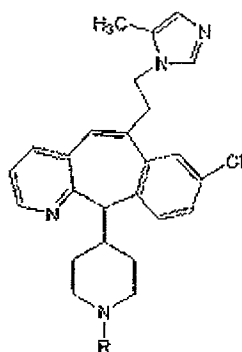
(実施例157~160)

20

化合物(350)の適切な(+)または(-)異性体で出発して、以下の表で示した手順を使用して、適切なBocまたはイソシアネート試薬を使って、類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

【0674】

【化280】



30

実施例 番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
157	調製用実施例 4; 工程 A	BOC	351 異性体 1	MS $MH^+ = 519$ m.p. = 87.8-88.2°C
158	調製用実施例 4; 工程 A	BOC	352 異性体 2	MS $MH^+ = 519$ m.p. = 89.0-89.9°C
159	実施例 13		353 異性体 1	MS $MH^+ = 563$
160	実施例 13		354 異性体 2	MS $MH^+ = 563$ m.p. = 130.1-131.0°C

40

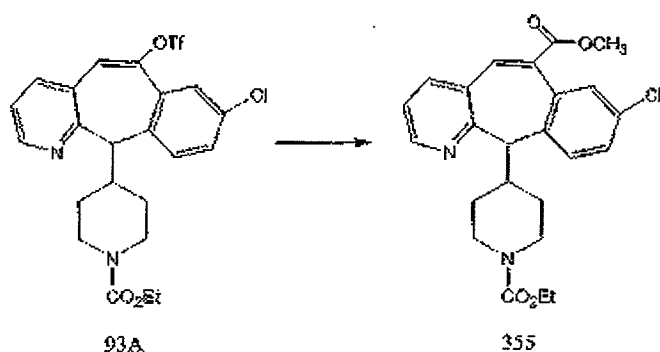
(調製実施例40)

(A. 化合物(355))

50

【0675】

【化281】



10

調製実施例7、工程Aから得た化合物(93A)(2.92g、5.5mmol)の無水トルエン(70mL)およびMeOH(10mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(0.72g、2.75mmol)、DBU(1.11mL、7.42mmol)およびPdCl₂(0.097g、0.55mmol)を加えた。得られた溶液をCO(100psi)でバージし、次いで、5時間にわたって、80℃まで加熱した。この溶液を室温まで冷却し、窒素でバージし、そして乾燥状態まで蒸発させて、褐色オイルを得た。その生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、1%MeOH/99%CH₂Cl₂ ~ 4%MeOH/96%CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、化合物(355)(2.22g、収率92.5%、MH⁺ = 441.1)を得た。

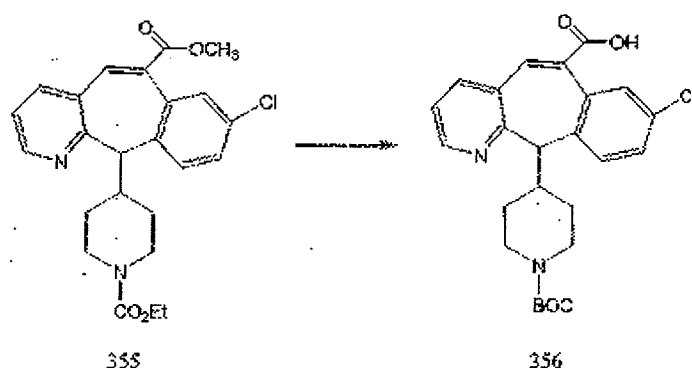
20

【0676】

(B. 化合物(356)の調製)

【0677】

【化282】



30

調製実施例40、工程Aの化合物(355)(2.2g、4.99mmol)の6N HCl(50mL)溶液を、一晩にわたって、100~110℃まで加熱した。この溶液を室温まで冷却し、そして乾燥状態まで蒸発させて、粗生成物を得た。その粗製物質のMeOH(50mL)およびH₂O(1mL)溶液に、0℃で、Boc無水物(1.63g、7.48mmol)を加えた。得られた溶液を1N NaOHで、pH=8.5~9.5まで塩基化し、そして0℃で、2時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、EtOAc-5%クエン酸溶液で抽出した。その有機層をH₂Oで洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、黄色固形物として、化合物(356)(2.29g、収率100%、MH⁺ = 455.1)を得た。

40

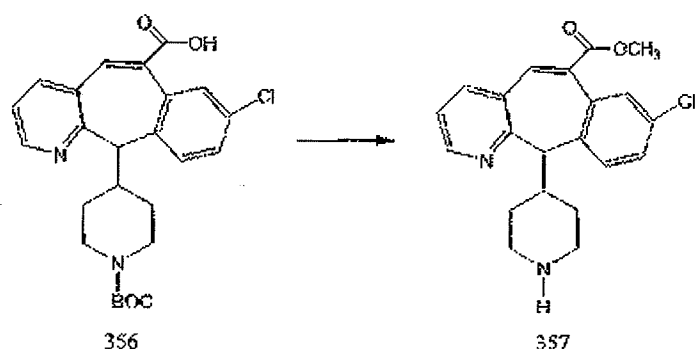
【0678】

(C. 化合物(357)の調製)

50

【0679】

【化283】



10

上記調製実施例40、工程Bから得た化合物(356)(2.26g、4.97mmol)の無水ベンゼン(18.0mL)およびMeOH(2mL)溶液に、5分間にわたって、(トリメチルシリル)ジアゾメタン(3mL、5.99mmol)(2Mの1Nヘキサン中)を加えた。得られた溶液を、室温で、1時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、2.33gの粗製物質($MH^+ = 369$)を得た。

【0680】

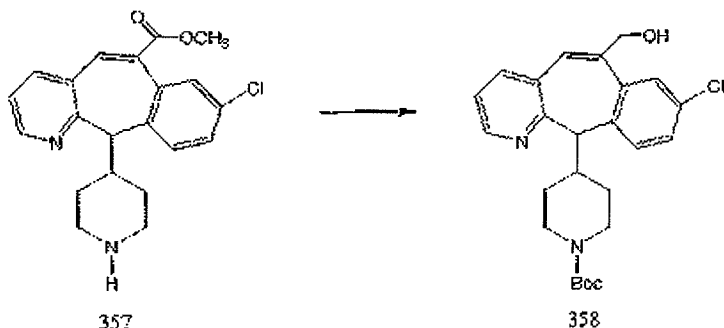
その粗製物質(上で得た)のジオキサン(25mL)中の4N HCl溶液を、室温で、1時間撹拌した。次いで、その反応物を乾燥状態まで蒸発させ、そしてフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、2%MeOH/98%CH₂Cl₂~6%MeOH/94%CH₂Cl₂に次いで、50%(10%NH₄OH/CH₂OH/50%CH₂Cl₂)で抽出する)で精製した。集めた画分を乾燥状態まで蒸発させ、そしてCH₂Cl₂で希釈した。次いで、その有機溶液を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、化合物(357)(1.26g、収率68.3%、 $MH^+ = 369$)を得た。

【0681】

(D. 化合物(358)の調製)

【0682】

【化284】



30

40

調製実施例40、工程Cから得た化合物(357)(0.6g、1.62mmol)の無水THF(6mL)溶液に、0℃で、DIBAL(1Mトルエン溶液)(9.78mL、9.78mmol)を加えた。得られた溶液を室温まで温め、そして一晩撹拌した。次いで、この溶液をMeOHでクエンチし、そして乾燥状態まで蒸発させて、粗生成物を得た。

【0683】

その粗製物質(上で得た)に、MeOH中にて、0℃で、Boc無水物(1.06g、4.9mmol)を加えた。得られた溶液を、1N NaOHで、pH=8.5~9.5

50

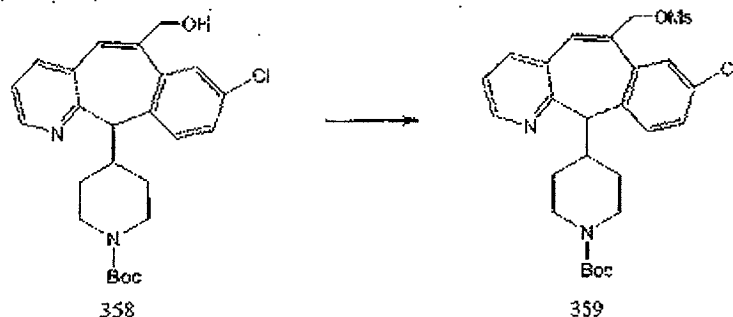
まで塩基化し、1時間撹拌し、そして乾燥状態まで蒸発させた。この粗製物質を CH_2Cl_2 で希釈して、スラリーを得た。次いで、その沈殿物をセリットで濾過し、そして CH_2Cl_2 を H_2O 、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で濾過し、そして乾燥状態まで濃縮した。その粗アルコール生成物(358)(1.27g、収率100%)を、さらに精製することなく、次の工程で使用した。

【0684】

(E. 化合物(359)の調製)

【0685】

【化285】



10

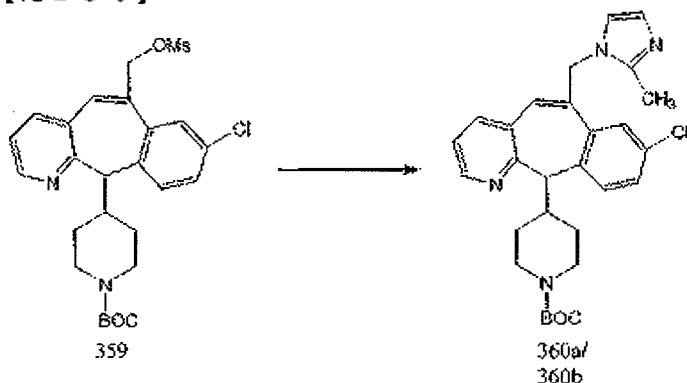
上記工程Dから得たアルコール(358)(1.2g、2.73mmol)の無水 CH_2Cl_2 (12mL)冷却溶液に、0℃で、トリエチルアミン(1.14mL、8.18mmol)および塩化メタンスルホン(0.3mL、4.1mmol)を加えた。得られた溶液を室温まで温め、一晩撹拌し、次いで、 H_2O でクエンチし、そして10分間撹拌した。その反応物を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、化合物(359)(1.22g、収率86%)を得た。

【0686】

(F. 化合物(360a)および(360b)の調製)

【0687】

【化286】



20

30

40

無水DMF(5mL)の溶液に、0℃で、 NaH (0.19g、8.18mmol)および2-メチルイミダゾール(0.67g、8.18mmol)を加えた。得られた溶液を室温まで温め、そして20分間撹拌した。その反応物に、上記工程Eから得た化合物(359)(1.22g、2.3mmol)の無水DMF(5mL)溶液を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩撹拌し、次いで、 EtOAc で希釈し、そして水で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、1%MeOH/99% CH_2Cl_2 ~5%MeOH/ CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、異性体の混合物として、生成物(1.18g、収率100%、 $\text{MH}^+ = 505$, 2)を得た。この生成物混合物を、分取

50

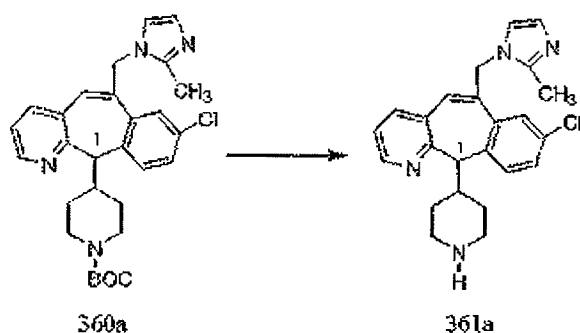
ADカラム（これは、25%1PA/75%ヘキサン/0.2%DEA（アイソクラティック60ml/分）で溶出する）を使用するHPLCで分離すると、淡桃色固形物として、純粋異性体1（360a）（0.251g、 $MH^+ = 505.1$ ）および異性体2（360b）（0.251g、 $MH^+ = 505.1$ ）を得た。

【0688】

（G. 化合物（361a）および（361b）の調製）

【0689】

【化287】



10

上記工程Fから得た化合物（360a）（異性体1）（0.2g、0.4mmol）のジオキサン（10mL）中の4N HCl溶液を、室温で、2時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、化合物（361a）（0.292g、収率100%）を得た。

【0690】

調製実施例40、工程Fから得た化合物（360b）で開始して、上記と類似の様式で、化合物（361b）（異性体2）を調製した。

【0691】

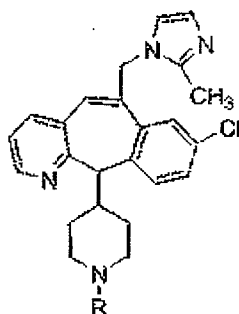
（実施例161～166）

化合物（361）の適切な（+）または（-）異性体で出発して、以下の表で示した適切なイソシアネートを使用して、実施例13と類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

30

【0692】

【化288-1】

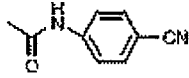







40

実施例番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
161	実施例 13		362a 異性体 1	MS $MH^+ = 548$

【0693】

【化288-2】

162	実施例 13		362b 異性体 2	MS MH+=548
163	実施例 13		363a 異性体 1	MS MH+=541
164	実施例 13		363b 異性体 2	MS MH+=541
165	実施例 13		364a 異性体 1	MS MH+=558
166	実施例 13		364b 異性体 2	MS MH+=558
166.1	実施例 13		364c	Mp 201.5-208.3°C

10

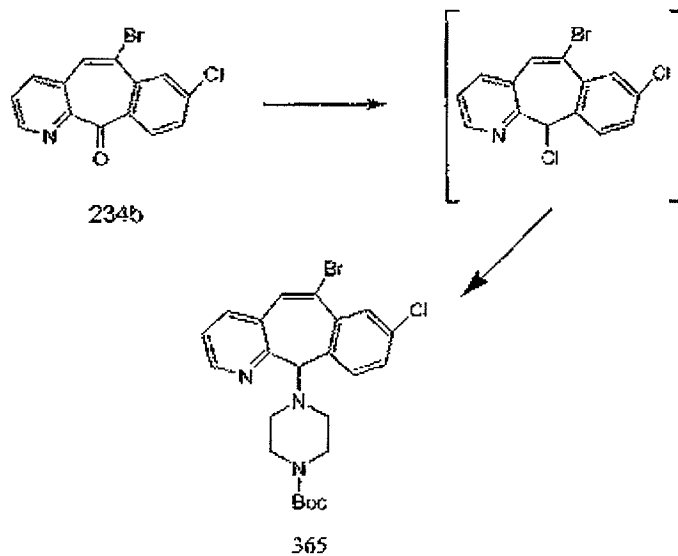
(調製実施例 4 1)

(化合物 (365))

20

【0694】

【化289】



30

工程Bから得た6-ブロモ置換化合物、化合物(243b)を使用して、調製実施例2 40
3、工程A~Dとほぼ同じ様式で、生成物化合物(365)を調製した(76.6g、収
率100%)。

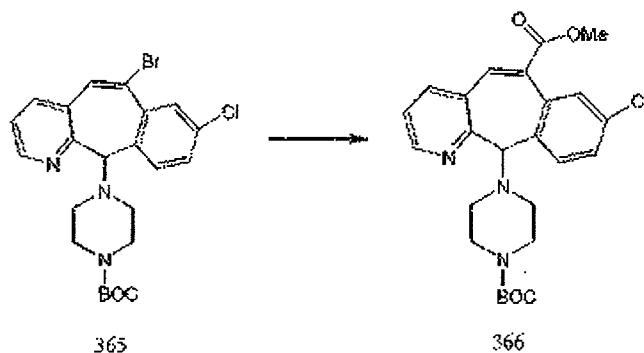
【0695】

(調製実施例 4 2)

(A. 化合物(366)の調製)

【0696】

【化290】



10

調製実施例41から得た化合物(365)(4.0g、8.16mmol)のトルエン(75mL)およびMeOH(20mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(1.099g、4.08mmol)、DEU(1.7g、11.02mmol)および塩化パラジウム(0.145g、0.82mmol)を加えた。得られた溶液を、100psiにて、COで脱気し、そして78℃~82℃で、5時間加熱し、続いて、EtOAc-H₂Oで抽出した。次いで、合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、乾燥状態まで濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(これは、30%EtOAc/70%ヘキサンで溶出する)で精製して、化合物(366)(3.12g、収率100%、MH⁺=470.1)を得た。

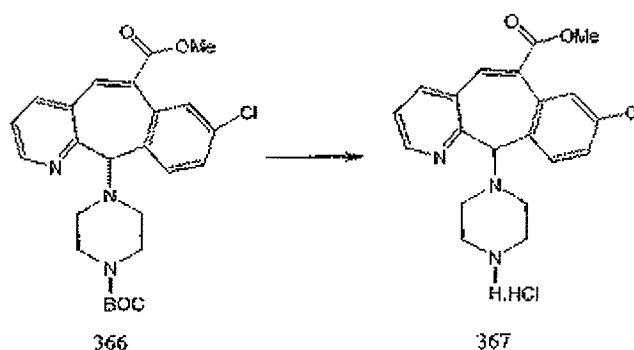
20

【0697】

(B. 化合物(367)の調製)

【0698】

【化291】



30

上記工程Aから得た化合物(366)(3.1g、6.6mmol)の4M HCl/ジオキサン(120mL)溶液を3時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、化合物(367)の粗製塩(3.89g、収率100%、MH⁺=370.2)を得た。

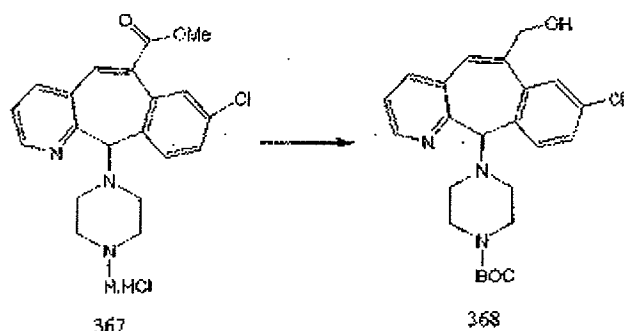
【0699】

(C. 化合物(368)の調製)

【0700】

40

【化292】



10

上記工程Bから得た化合物(367)(3.43g、8.45mmol)のTHF(60mL)溶液に、0℃で、DIBAL(7.21g、50.7mmol)を加えた。得られた溶液を室温まで温め、一晚攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮し、続いて、Boc無水物(3.69g、16.9mmol)を加えた。次いで、その反応物をCH₂Cl₂-H₂Oで抽出し、Na₂SO₄で濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物(368)(3.75g、収率100%、MH⁺=442.4)を得た。

【0701】

(C.1 化合物(368)の代替調製)

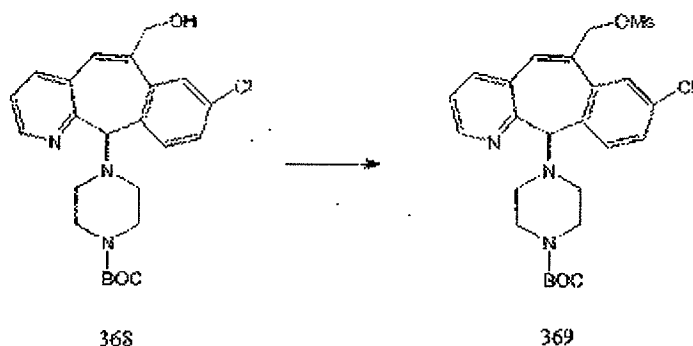
上記工程Aから得た化合物366(23.46g、50.98mmol)のCH₂Cl₂-MeOH-H₂O(それぞれ、120mL、600mL、60mL)をLiOH(12.0g、350.88mmol)と混ぜ合わせた溶液を、40℃で、一晚還流した。その反応混合物から溶媒を除去し、その残留物をCH₂Cl₂で希釈し、1N HClで、pH6に酸性化した。その有機層を分離し、そして水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。その生成物を、0℃で、THF(285mL)に溶解した。トリエチルアミン(6mL、42.97mmol)およびクロロギ酸エチル(4.1mL、42.97mmol)を加え、そして0℃で、1時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、その濾液を-70℃まで冷却した。この濾液に、NaBH₄(3.97g、104.94mmol)を加え、そして-70℃で、1時間攪拌した後、MeOH(40mL)を滴下した。溶媒を除去し、その残留物を塩化メチレンに吸収し、飽和NaHCO₃(水溶液)で洗浄し、次いで、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して、固形物として、化合物(368)を得た。

【0702】

(D. 化合物(369)の調製)

【0703】

【化293】



40

上記工程Cから得た化合物(368)(3.74g、8.46mmol)のCH₂Cl₂(100mL)溶液に、トリエチルアミン(3.5mL、25.38mmol)および塩化メタンスルホニル(1.45g、2.7mmol)を加えた。得られた溶液を、窒素下にて、室温で、一晚攪拌し、次いで、飽和NaHCO₃で洗浄し、次いで、ブラインで

50

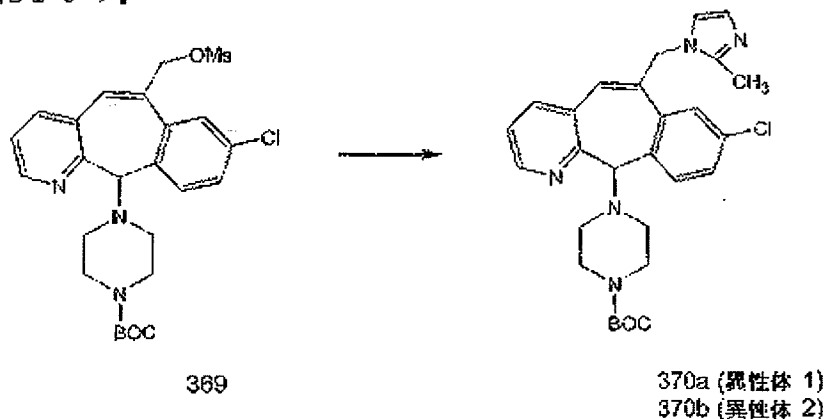
洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥して、メシレート化合物(369)(3.86g、収率88%)を得た。

【0704】

(E. 化合物(370a)および(370b)の調製)

【0705】

【化294】



10

2-メチルイミダゾール(2.43g、29.68mmol)のDMF(30mL)溶液に、 N_2 下にて、 NaH (0.53g、22.3mmol)を加え、そして10分間撹拌し、続いて、上記工程Dから得た化合物(369)(3.86g、7.42mmol)を加えた。その溶液を一晚撹拌した。次いで、この溶液を乾燥状態まで濃縮し、そして $\text{EtOAc}-\text{NaHCO}_3$ で抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(これは、2%MeOH- NH_3 /98% CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、異性体の混合物を得た。それ以上の分離は、分取HPLC Chirai ADカラムクロマトグラフィー(これは、25%IPA/75%ヘキサン/0.2%DEAで抽出する)で達成して、純粋化合物(370a)(異性体1)(0.160g)および化合物(370b)(異性体2)(0.140g)($\text{MH}^+=506.1$)を得た。

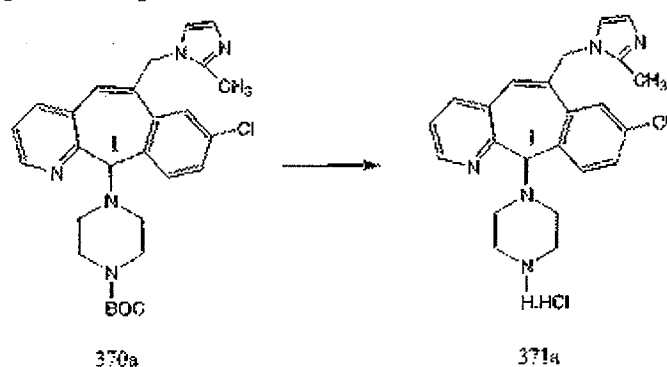
30

【0706】

(F. 化合物(371a)および(371b)の調製)

【0707】

【化295】



40

上記工程Eから得た化合物(370a)(異性体1)(0.105g、0.21mmol)の4M HCl /ジオキサン(10mL)溶液を、室温で、3時間撹拌し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物(371a)(0.147g、収率100%)を得た。

【0708】

工程Eから得た化合物(370b)(異性体2)、上記異性体1と同じ様式で処理して、化合物(371b)(異性体2)を得た。

50

【0709】

(実施例167)

(化合物(372)の調製)

化合物371a (1.3g、2.94mmol)の CH_2Cl_2 (60mL)溶液に、トリエチルアミン (1.3mL、9.4mmol) およびイソシアン酸p-シアノフェニル (0.466g、3.24mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌し、続いて、 CH_2Cl_2 および飽和 NaHCO_3 で抽出した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、蒸発させ、その残留物をカラムクロマトグラフィー (これは、1%~2% $\text{MeOH}-\text{NH}_3$ / 98% CH_2Cl_2 で抽出する) で精製して、化合物(372) (0.870g、収率48%)を得た。以下の表を参照。

19

【0710】

(実施例168)

(化合物(373)の調製)

化合物371b (異性体2)を、実施例13と類似の様式で、イソシアン酸p-シアノフェニルと反応させて、化合物(373)を得た。以下の表を参照。

【0711】

(実施例169)

(化合物(374)の調製)

化合物371a (異性体1)を、実施例13と類似の様式で、イソシアン酸p-クロロフェニルと反応させて、化合物(374)を得た。以下の表を参照。

20

【0712】

(実施例170)

(化合物(375)の調製)

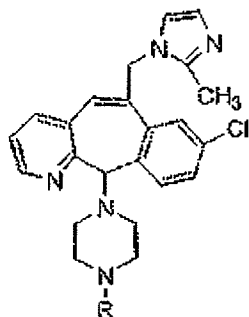
化合物371b (異性体2)を、実施例13と類似の様式で、イソシアン酸p-クロロフェニルと反応させて、化合物(375)を得た。以下の表を参照。

【0713】

(実施例167~170)

【0714】

【化 2 9 6】



10

実施例 番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
167	実施例 13		372 異性体 1 S-異性体	MS MH+=560
168	実施例 13		373 異性体 2 R-異性体	MS MH+=560
169	実施例 13		374 異性体 1 S-異性体	MS MH+=559
170	実施例 13		375 異性体 2 R-異性体	MS MH+=559
170.1	実施例 13		375.1 異性体 1	MS MH+=525

20

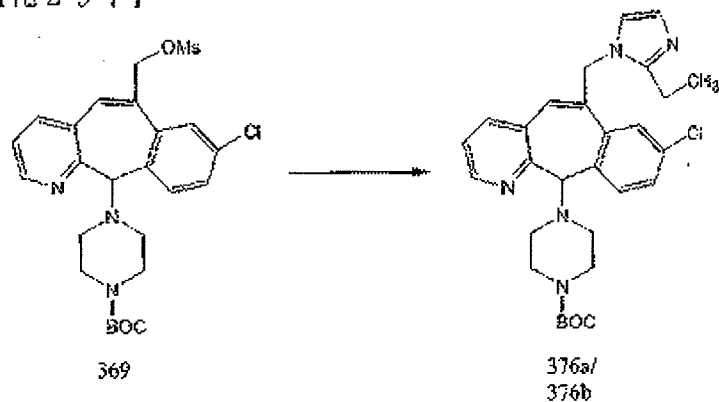
30

(調製実施例 43)

(化合物 (376a) および化合物 (376b) の調製)

【0 7 1 5】

【化 2 9 7】



40

1-エチルイミダゾール(0.33g、3.46mmol)のDMF(5mL)溶液に、窒素下にて、NaH(0.083g、3.46mmol)を加え、そして10分間攪拌し、続いて、調製実施例42、工程Dから得た化合物(369)(0.6g、1.15m

50

mol)を加え、一晚撹拌した。次いで、この溶液を乾燥状態まで蒸発させ、酢酸エチルで希釈し、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮した。その反応混合物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（これは、3% MeOH/97% CH₂Cl₂で溶出する）で精製して、異性体の混合物を得た。chiral ADカラムを使う分取HPLCを使用して、さらに分離を達成し、化合物(376a)（異性体1）および化合物(376b)（異性体2）（MH⁺ = 520.1）を得た。

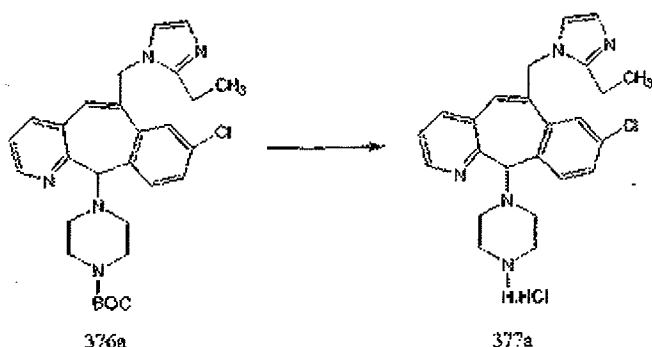
【0716】

（B. 化合物(377a)および化合物(377b)の調製）

【0717】

10

【化298】



20

工程Aから得た化合物(376a)（0.107g、0.2mmol）のジオキサン（10mL）中の4M HCl溶液を、室温で、2時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、化合物(377a)（異性体1）（0.13g、収率100%、MH⁺ = 420.1）を得た。

【0718】

上と類似の様式で、化合物(376b)を反応させて、化合物(377b)（異性体2）（MH⁺ = 420.1）を得た。

30

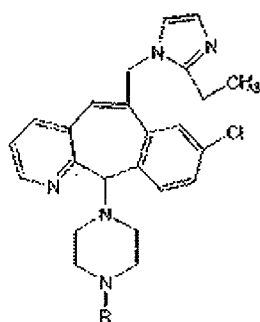
【0719】

（実施例171～174）

化合物(377)の適切な(+)または(-)異性体で出発して、以下の表で示したようにして、適切なイソシアネートを使用して、実施例13と類似の様式で反応させて、以下の化合物を調製した：

【0720】

【化299】



10

実施例 番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
171	実施例 13		378 異性体 1	MS MH ⁺ =504
172	実施例 13		379 異性体 2	MS MH ⁺ =504
173	実施例 13		380 異性体 1	MS MH ⁺ =573
174	Example 13		381 isomer 2	MS MH ⁺ =573

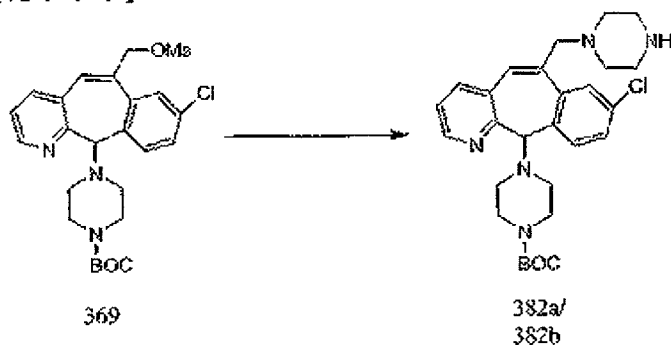
20

(調製実施例 4 4)

(化合物 (382 a) および化合物 (382 b) の調製)

【0721】

【化300】



30

調製実施例 4 2、工程 D から得た化合物 (369) (0.5 g、0.96 mmol) の CH_2Cl_2 (80 mL) 溶液に、ピペラジン (0.25 g、2.88 mmol) および 2,6-ビス (ジメチル) -1-メチルピペリジン (0.597 g、3.84 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、4 時間撹拌し、乾燥状態まで濃縮し、そして CH_2Cl_2 - NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、3% MeOH / 97% CH_2Cl_2 で溶出する) で精製して、2 種の異性体の生成物 (0.28 g、収率 57%) を得た。これらの 2 種の異性体を chiral AD カラムにて HPLC で分離して、純粋化合物 (382 a) (異性体 1) (0.136 g、 $\text{MH}^+ = 510.3$) および化合物 (382 b) (異性体 2) (0.14 g、 $\text{MH}^+ = 510.3$) を得た。

【0722】

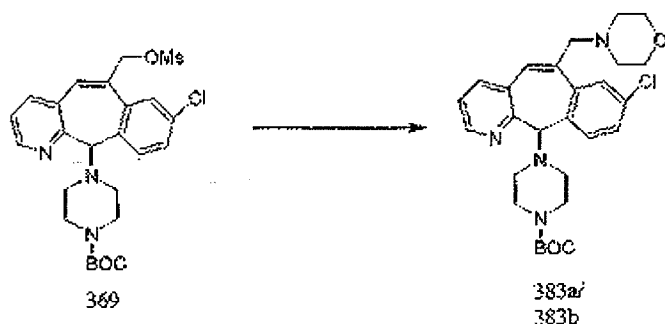
50

(調製実施例 4 5)

(A. 化合物 (383 a) および化合物 (383 b) の調製)

【0723】

【化301】



19

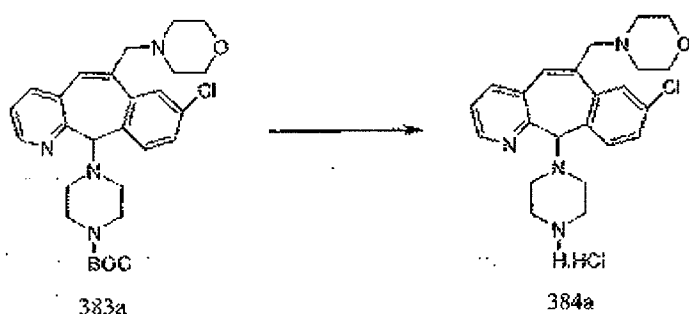
調製実施例 4 2、工程 D から得た化合物 (369) (1.2 g、2.31 mmol) の CH_2CN (100 mL) 溶液に、モルホリン (0.8 g、9.23 mmol) および 2,6-ビス (ジメチル) -1-メチルピペリジン (1.9 g、12.24 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、終夜攪拌し、乾燥状態まで濃縮し、そして CH_2Cl_2 - NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、1% NH_3 - MeOH / 99% CH_2Cl_2 で溶出 20
する) で精製して、2種の異性体の生成物 (1.1 g、収率 82%) を得た。これらの2種の異性体を *chiral* AD カラムにて HPLC で分離して、純粋化合物 (383 a) (異性体 1) (0.24 g、 $\text{MH}^+ = 425.1$) および化合物 (383 b) (異性体 2) (0.112 g、 $\text{MH}^+ = 425.1$) を得た。

【0724】

(B. 化合物 (384 a) の調製)

【0725】

【化302】



30

工程 A から得た化合物 (383 a) (0.19 g、0.37 mmol) の 4 M HCl / ジオキサン (25 mL) 溶液を、室温で、2.5 時間攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物 (384 a) (0.194 g、 $\text{MH}^+ = 411.1$) を得た。 40

【0726】

工程 A から得た化合物 (383 b) で出発して、上と類似の様式で、化合物 (384 b) を調製した。

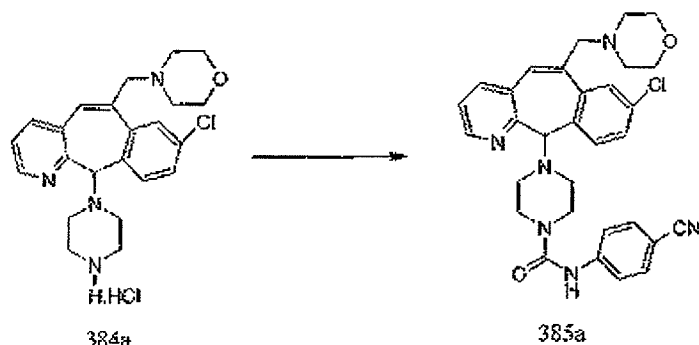
【0727】

(実施例 175)

(化合物 (385 a) および化合物 (385 b) の調製)

【0728】

【化303】



10

上記調製実施例45、工程Bから得た化合物(384a)(0.05g、0.11mmol)の無水 CH_2Cl_2 (5mL)溶液に、トリエチルアミン(0.036g、0.36mmol)およびイソシアン酸4-シアノフェニル(0.018g、0.173mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、窒素下にて、4時間攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、 CH_2Cl_2 - NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物(385a)(異性体1)(0.06g、収率100%、 $\text{MH}^+ = 555.4$)を得た。

【0729】

20

調製実施例45、工程Bから得た化合物(384b)で出発して、それを上と同じ様式で反応させて、化合物(385b)(異性体2)を調製した($\text{MH}^+ = 555.4$)。

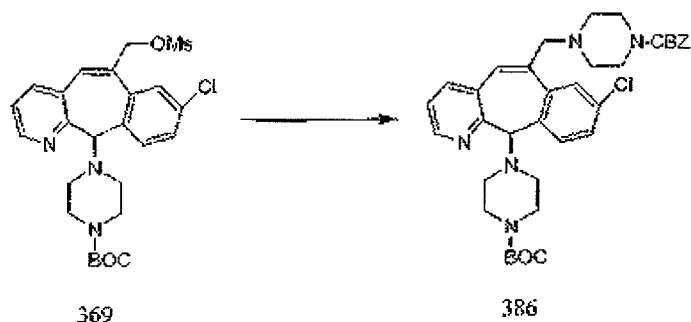
【0730】

(調製実施例46)

(A. 化合物(386)の調製)

【0731】

【化304】



30

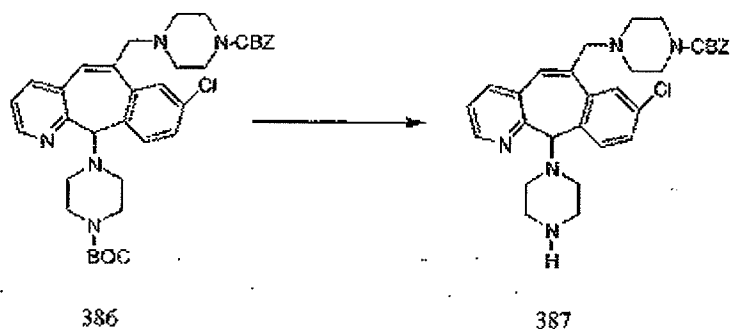
調製実施例42、工程Dから得た化合物(369)(3.0g、5.77mmol)の CH_3CN (150mL)溶液に、2,6-ビス(ジメチル)-1-メチルピペリジン(7.16g、16.16mmol)およびベンジル-1-ピペラジincarボキシレート(7.61g、34.62mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩攪拌し、乾燥状態まで濃縮し、続いて、 CH_2Cl_2 - NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、1% NH_3 - $\text{MeOH}/99\%\text{CH}_2\text{Cl}_2$ に次いで、30% $\text{EtOAc}/70\%$ ヘキサンで溶出する)で精製して、表題生成物化合物(386)(1.24g、収率67%、 $\text{MH}^+ = 644.2$)を得た。

【0732】

(B. 化合物(387)の調製)

【0733】

【1 3 0 5】



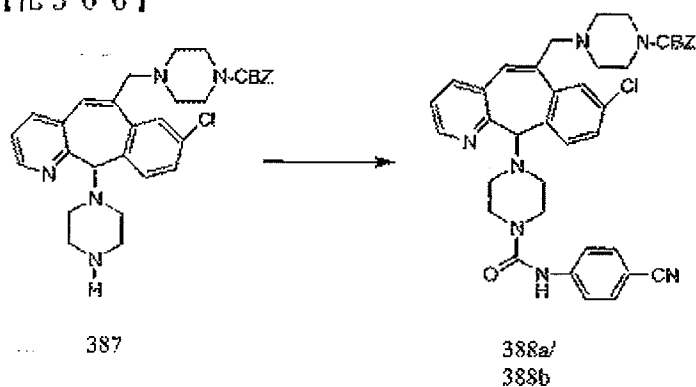
上記工程Aから得た化合物(386)(0.5g、0.77mmol)の4M HClジオキサン(50mL)溶液を、室温で、2時間攪拌した。次いで、この溶液を氷に注ぎ、そして1N NaOHで塩基化し、続いて、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物(387)(0.43g、収率100%、MH⁺=544.5)を得た。

【0734】

(化合物 (388a) および化合物 (388b) の調製)

【0735】

【化 3 0 6】



実施例 175 で記述した様式と類似の様式で、上記工程 B から得た化合物 (387) を反応させて、2 種の異性体の混合物 (0.102 g、収率 55%) を得た。chiral AD カラムを使用して、HPLC でさらに分離すると、純粋化合物 (388a) (異性体 1) (0.05 g、 $MH^+ = 688, 2$) および化合物 (388b) (異性体 2) (0.048 g、 $MH^+ = 688, 2$) が得られた。

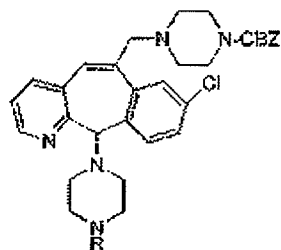
【0736】

(実施例 176 および 177)

以下の表で示した適切なイソシアネートを使用して、実施例 175 と類似の様式で、調製実施例 46、工程 B から得た化合物 (387) を反応させて、以下の化合物を調製した 40

【0737】

【化307】



実施例 番号	手順	R=	化合物番号	物理的データ
176	実施例 175		389 異性体 1	MS MH ⁺ =688
177	実施例 175		390 異性体 2	MS MH ⁺ =688

10

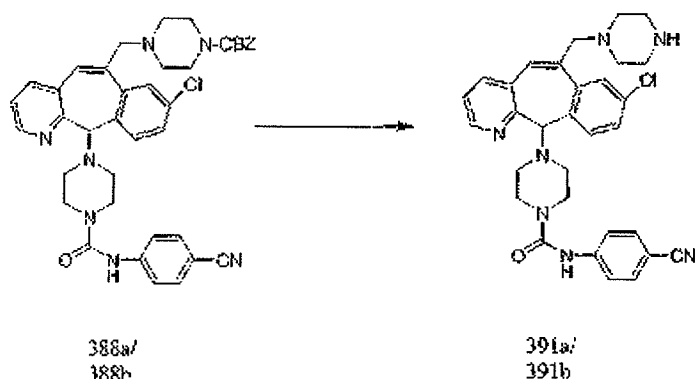
(実施例178)

(化合物(391a)および化合物(391b)の調製)

【0738】

20

【化308】



30

調製実施例46、工程Cから得た化合物(388a)(0.05g、0.086mmol)のCH₂CN(1mL)溶液に、0℃で、ヨードトリメチルシラン(0.05mL、0.343mmol)を加えた。得られた溶液を、0℃で、1時間撹拌し、そして乾燥状態まで濃縮した。次いで、その残留物を1N HCl溶液に注ぎ、続いて、エーテルで抽出した。次いで、その水層を10%NH₄OH溶液で塩基化し、次いで、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物(391a)(異性体1)(0.02g、収率42.5%、MH⁺=554.1)を得た。

40

【0739】

調製実施例46、工程Cから得た化合物(388b)で出発して、上と同じ様式で反応させて、化合物(391b)(異性体2)を調製した(MH⁺=554.1)。

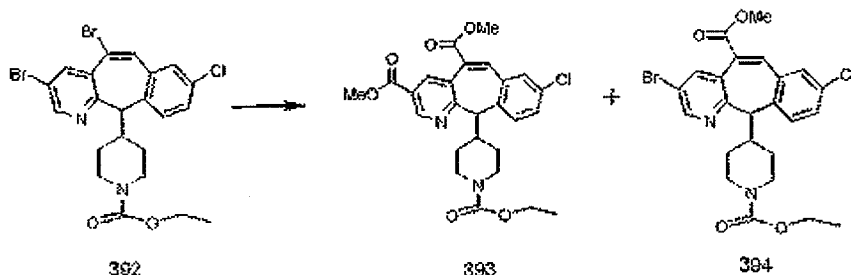
【0740】

(調製実施例47)

(化合物(394))

【0741】

【化309】



10

The Journal of Medicinal Chemistry (1998) 41 (10), 1563 の手順に従って調製した化合物 (392) (5.0 g、9.24 mmol) の MeOH (20 mL) およびトルエン (50 mL) 溶液に、室温で、トリフェニルホスフィン (1.21 g、4.62 mmol)、DBU (1.90 g、12.48 mmol) および塩化パラジウム (0.16 g、0.92 mmol) を加えた。得られた溶液を、80℃で、6時間攪拌し、次いで、室温で、一晩攪拌した。次いで、この溶液を乾燥状態まで濃縮して、2種の生成物を得た。所望生成物を順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、30% EtOAc / 70% ヘキサンで溶出する) で精製して、白色固形化合物 (394) (2.24 g、収率47%、 $MH^+ = 521.1$) を得た。

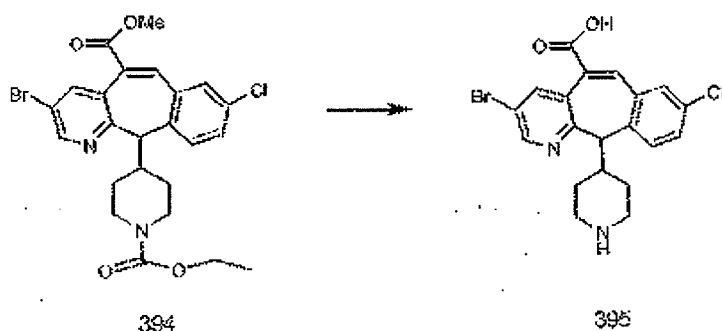
【0742】

20

(B. 化合物 (395) の調製)

【0743】

【化310】



30

上記工程Aから得た化合物 (394) (2.38 g、4.58 mmol) の濃 HCl (40 mL) 溶液を、一晩で、還流状態まで加熱した。次いで、この溶液を室温で冷却し、そして NH_4OH 溶液で塩基化し、続いて、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、白色固形化合物 (395) (1.03 g、収率52%、 $MH^+ = 435.1$) を得た。

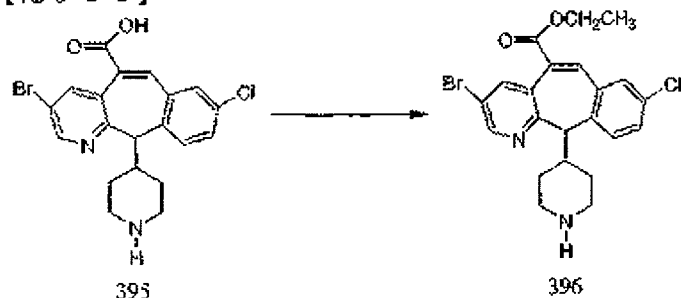
【0744】

40

(C. 化合物 (396) の調製)

【0745】

【化311】



10

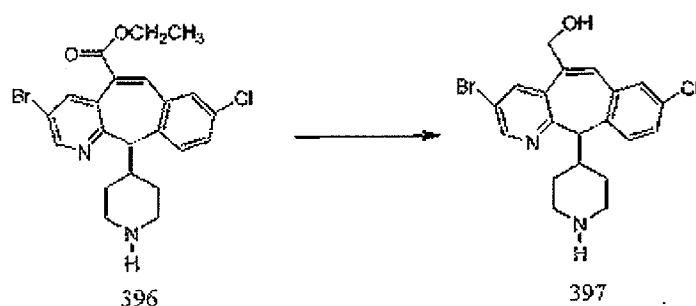
工程Bから得た化合物(395)(1.03g、2.37mmol)のEtOH(50mL、200 proof)溶液に、室温で、5分間にわたって、無水CH₂Cl₂を泡立たせた。次いで、この溶液を、60℃で、30分間加熱し、室温まで冷却し、そして乾燥状態まで濃縮して、化合物(396)(1.1g、収率100%、MH⁺=463.1)を得た。

【0746】

(D. 化合物(397)の調製)

【0747】

【化312】



20

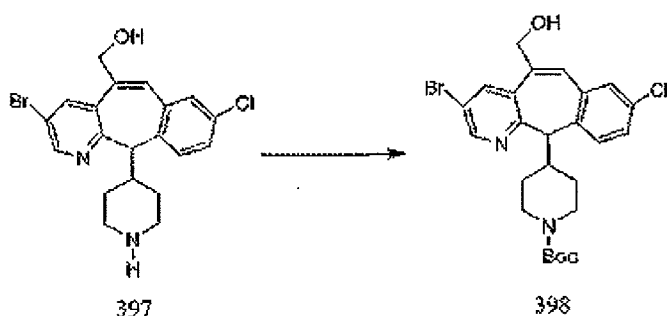
工程Cから得た化合物(396)(1.09g、2.19mmol)のTHF(10mL)溶液に、0℃で、DIBAL/トルエン(11.0mL、10.95mmol)を滴下した。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌し、次いで、H₂Oでクエンチし、そして乾燥状態まで濃縮して、淡褐色固形化合物化合物(397)(1.2g、収率100%、MH⁺=421.1)を得た。

【0748】

(E. 化合物(398)の調製)

【0749】

【化313】



40

工程Dから得た化合物(397)(0.92g、2.19mmol)の50%MeOH 50

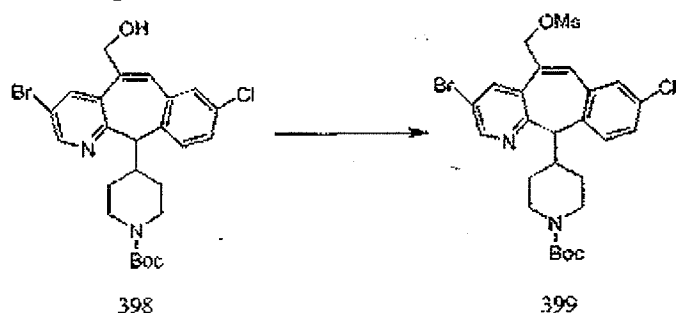
／1% H_2O (50 mL) 溶液に、室温で、Boc無水物 (0.95 g、4.38 mmol) を加えた。得られた溶液を $pH=9$ に調節し、室温で、4時間撹拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、 $CH_2Cl_2-H_2O$ で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡褐色固形化合物 (398) (0.91 g、収率80%、 $MH^+ = 521.1$) を得た。

【0750】

(F. 化合物 (399) の調製)

【0751】

【化314】



10

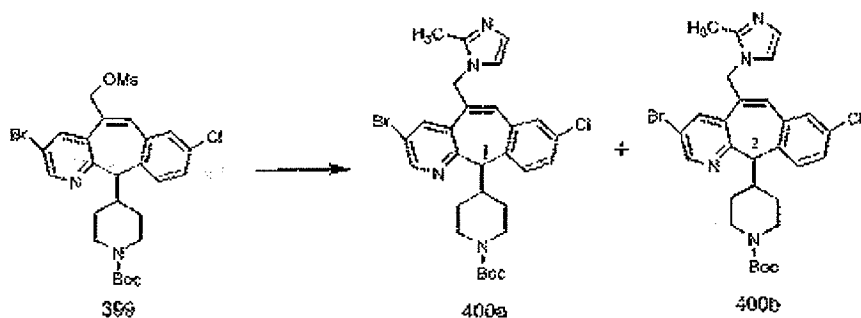
工程Eから得た化合物 (398) (0.91 g、1.75 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (0.73 mL、5.25 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.3 g、2.62 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚撹拌し、次いで、 $NaHCO_3$ 溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡黄色固形化合物 (399) (0.94 g、収率90%) として、このメシレートを得た。

【0752】

(G. 化合物 (400a) および (400b) の調製)

【0753】

【化315】



30

工程Fから得た化合物 (399) (0.93 g、1.60 mmol) の DMF (10 mL) 溶液に、窒素下にて、2-メチルイミダゾール (0.19 g、2.3 mmol) および NaH (0.037 g) を加えた。得られた溶液を、室温で、15分間撹拌し、次いで、 $90^\circ C$ で、3時間撹拌した。次いで、この溶液を室温まで冷却し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、 $CH_2Cl_2-NaHCO_3$ で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして順相シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、5% $MeOH-NH_3$ / 95% CH_2Cl_2 で溶出する) で精製して、淡赤色固形物 (0.39 g、収率42%、 $MH^+ = 585.1$) として、2種の異性体を得た。これらの2種の異性体を、chiral ADカラムを使用する分取HPLC (これは、15% IPA / 85% ヘキサン / 0.2% DEA で溶出する) で分離して、淡褐色固形物 (0.10 g、収率11%) として化合物 (400a) (異性体1) および白色固形物 (0.10 g

40

50

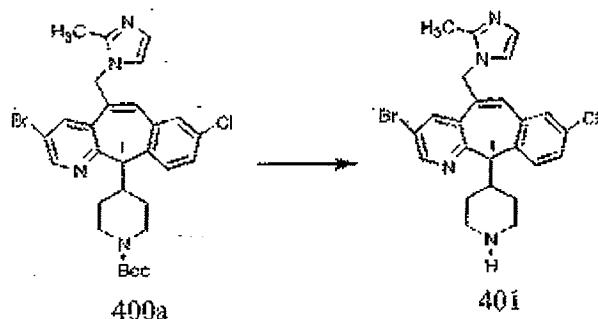
、収率11%)として化合物(400b)(異性体2)を得た。

【0754】

(H. 化合物(401)の調製)

【0755】

【化316】



10

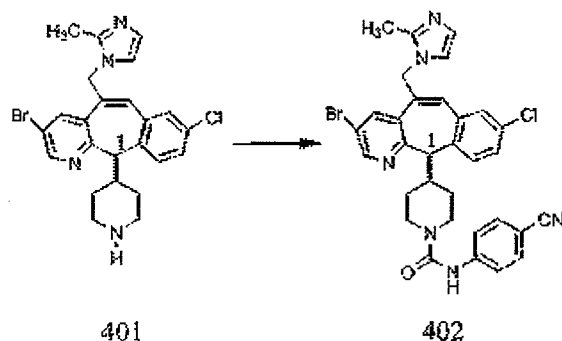
上記工程Gから得た化合物(400a)(異性体1)(0.07g、0.12mmol)の4MHCl/ジオキサン(3mL)溶液を、室温で、3時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、白色固形化合物(401)(0.06g、収率100%)を得た。

【0756】

(I. 化合物(402)の調製)

【0757】

【化317】



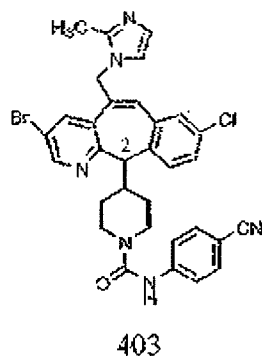
30

上記工程Hから得た化合物(401)(0.057g、0.12mmol)のCH₂Cl₂(5mL)溶液に、窒素下にて、トリエチルアミン(0.026g、0.20mmol)およびイソシアヌ酸4-シアノフェニル(0.019g、0.13mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩撹拌し、次いで、CH₂Cl₂-NaHCO₃で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮して、白色固形物(0.053g、収率70%、MH⁺=629.3)として、化合物(402)(異性体1)を得た。上記工程HおよびIと類似の様式で、化合物(400b)を反応させて、化合物(403)(異性体2)(0.059g、収率79%、MH⁺=629.3)を得た。

40

【0758】

【化 3 1 8】



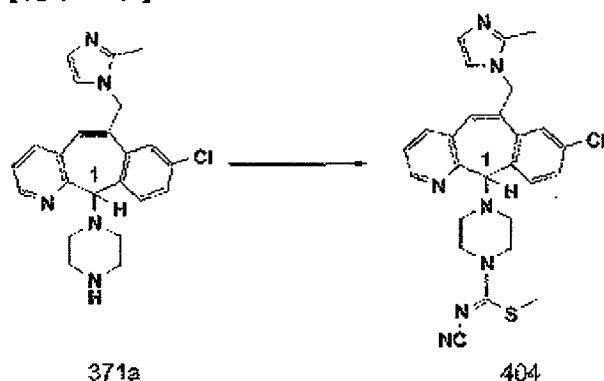
19

(調製実施例 4 8)

(化合物 (4 0 4))

【0 7 5 9】

【化 3 1 9】



20

調製実施例 4 2、工程 F から得た化合物 (3 7 1 a) (異性体 1) (7 0 m g、0. 1 7 m m o l) をエタノール 1 m L に溶解し、そしてトリエチルアミン 5 0 μ L を加えた。ジメチル-N-シアノイミドチオカーボネート (4 5 m g、0. 2 9 m m o l) を加え、その反応混合物を、8 5 $^{\circ}$ C で、2 4 時間撹拌した。このエタノールを、減圧下にて、蒸発させ、その生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、5 % 含メタノール-アンモニア-ジクロロメタンを使用する) にかけて、4 7 m g の表題生成物化合物 (4 0 4) (F A B M S M + 1 = 5 0 4) を得た。

30

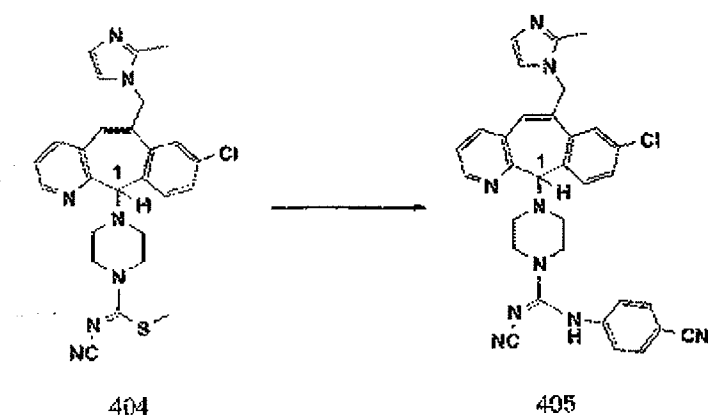
【0 7 6 0】

(実施例 1 7 9)

(化合物 (4 0 5) の調製)

【0 7 6 1】

【化320】



10

パラシアノアナリン (53 mg、0.45 mmol) の 1 mL N, N-ジメチルホルムアミド溶液に、水素化ナトリウム (18 mg、0.45 mmol) を加えた。乾燥窒素雰囲気下にて、1/2 時間攪拌した後、上記調製実施例 48 から得た化合物 (404) (異性体 1) (40 mg、0.08 mmol) を加え、その反応混合物を、55℃で、4 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、そしてブラインに加えた。その粗生成物をジクロロメタンで 3 回抽出した。これらの抽出物を濃縮し、その粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、5% 含メタノール-アンモニア/ジクロロメタンを使用する) にかけて、17.6 mg の表題生成物 (405) を得た。FABMS $M+1=574, 1$ 。

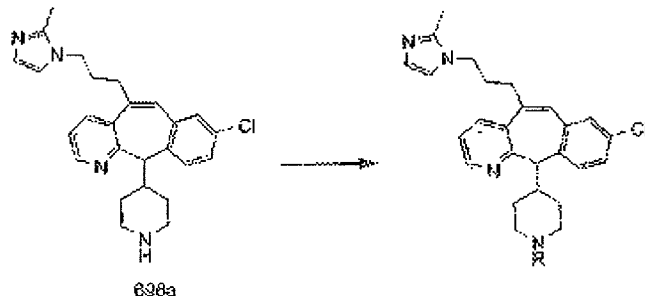
【0762】

(実施例 180 および 181)

(化合物 (407) および (408) の調製)

【0763】

【化321】



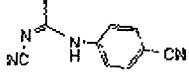
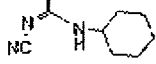
30

適切な R 試薬で置き換えて、調製実施例 48 および実施例 179 と同じ様式で、調製実施例 59、工程 B から得た化合物 (696a) を反応させて、以下の化合物を得た：

40

【0764】

【化 3 2 2】

実施例 番号	R=	化合物番号	物理的データ
180		407	FABMS MH+=601.1
181		408	FABMS MH+=531.1

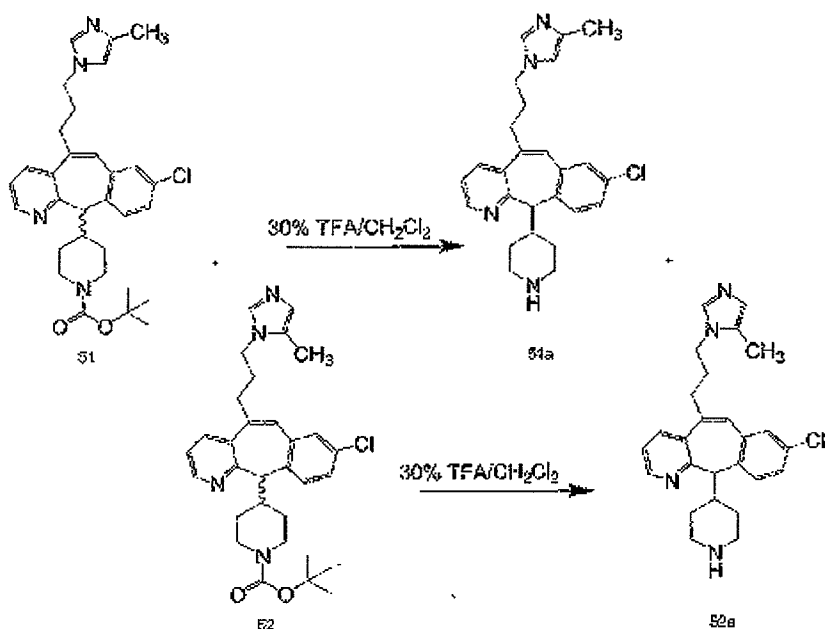
10

(調製実施例 4 9)

(化合物 (5 1 a) および (5 2 a))

【0 7 6 5】

【化 3 2 3】



20

30

実施例 1 1、工程 A から得た化合物 (5 1) および (5 2) を、CH₂Cl₂ 中にて、TFA と反応させて、化合物 (5 1 a) および (5 2 a) を得た。

【0 7 6 6】

(ライブラリの調製)

【0 7 6 7】

【化 3 2 4】

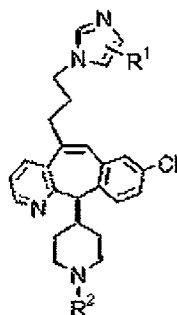


図 1

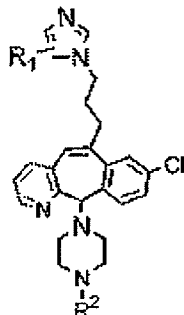


図 2

10

溶液相平行合成により、化合物のライブラリを調製した。これらの化合物の一般構造を、上記図 1 に示す。そのイミダゾール環上の R^1 基は、H または CH₃ であり得、そのピペリジンの N-1 上の R^2 は、このライブラリ内で変わる。

【0768】

スキーム A で示したテンプレートのよう、調製実施例 4 から得た化合物 (29) または調製実施例 49 から得た化合物 (51a) または (52a) を使用して、ライブラリ化合物を調製した。化合物 (29)、(51a) または (52a) を、ジクロロメタンまたはクロロホルム中にて、複数当量の種々のイソシアネート、アミン、酸、酸塩化物、塩化スルホニルおよびクロロホルメートと反応させることにより、試験管にて、合成を開始する。尿素が所望生成物であるとき、その反応は、イソシアネートを使用して直接実行できるか、あるいは、数時間にわたって、アミンを CDI で処理し、次いで、それらのテンプレートをこの溶液に一晩かける。酸を使用するとき、この反応は、カップリング試薬 (例えば、PyBrop) および塩基 (例えば、DIEA) の存在下にて、一晩実行される。酸塩化物、塩化スルホニルまたはクロロホルメートを使用するとき、この反応は、典型的には、トリエチルアミンの存在下にて、行われる。反応後、その反応試験管には、過剰量のポリスチレンアミノメチル樹脂が加えられ、この反応は、一晩放置される。各試験管を Bio-Rad Poly-Prep クロマトグラフィーカラムで他の試験管に濾過する時点で、この樹脂は、ジクロロメタンおよび MeOH で洗浄される。合わせた濾液は、回転蒸発により濃縮される。各試験管中の残留物は、次いで、H₂O/CH₃CN (50/50、これは、1% TFA を含有する) に溶解され、そして Gilson 215 液体 Handling-HPLC システムで精製されて、純粋生成物が得られる。その生成物は、質量分光法で同定される。この様式で調製されたライブラリ化合物は、表 1 および表 2 で示される。

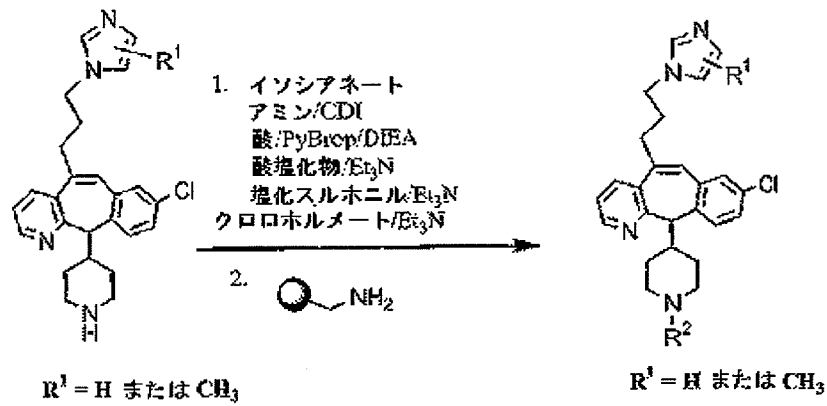
【0769】

(スキーム A)

【0770】

40

【化 3 2 5】



19

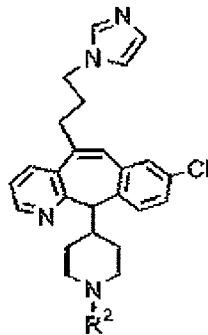
Gilson Auto-Separation System
 でさらに精製する

→ 生体アッセイ

(実施例 182 ~ 283)

【0771】

【化 3 2 6 - 1】



20

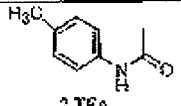
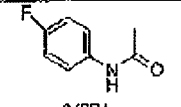
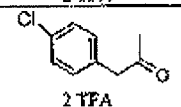
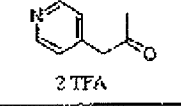
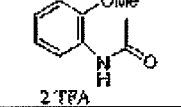
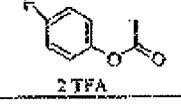
30

表 1

実施例番号	R ²	化合物番号	物理的データ
-------	----------------	-------	--------

【0772】

【化 3 2 6 - 2】

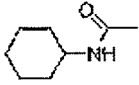
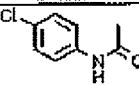
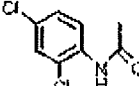
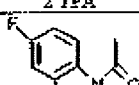
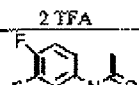
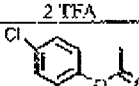
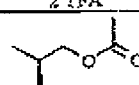
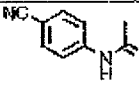
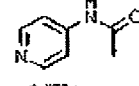
182	 2 TFA	409	質量数 外 MH^+ =552
183	 2 TFA	410	質量数 外 MH^+ =556
184	 2 TFA	411	質量数 外 MH^+ =571
185	 2 TFA	412	質量数 外 MH^+ =538
186	 2 TFA	413	質量数 外 MH^+ =568
187	 2 TFA	414	質量数 外 MH^+ =567

10

20

【0 7 7 3】

【化 3 2 6 - 3】

188	 2 TFA	415	質量数 外 10 MH ⁺ =544
189	 2 TFA	416	質量数 外 10 MH ⁺ =572
190	 2 TFA	417	質量数 外 10 MH ⁺ =606
191	 2 TFA	418	質量数 外 10 MH ⁺ =574
192	 2 TFA	419	質量数 外 10 MH ⁺ =574
193	 2 TFA	420	質量数 外 10 MH ⁺ =573
194	 2 TFA	421	質量数 外 10 MH ⁺ =519
195	 2 TFA	422	質量数 外 10 MH ⁺ =563
196	 3 TFA	423	質量数 外 10 MH ⁺ =539

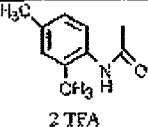
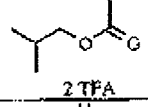
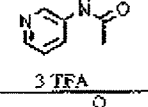
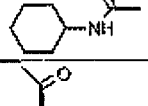
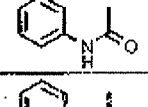
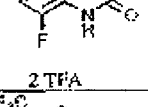
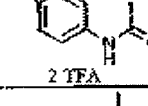
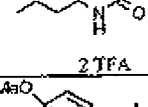
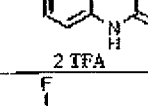
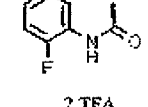
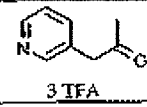
10

20

30

【0 7 7 4】

【化 3 2 6 - 4】

197	 2 TFA	424	質量スペクトル MH^+ =566
198	 2 TFA	425	質量スペクトル MH^+ =506
199	 3 TFA	426	質量スペクトル MH^+ =539
200	 2 TFA	427	質量スペクトル MH^+ =544
201	 2 TFA	428	質量スペクトル MH^+ =580
202	 2 TFA	429	質量スペクトル MH^+ =556
203	 2 TFA	430	質量スペクトル MH^+ =606
204	 2 TFA	431	質量スペクトル MH^+ =518
205	 2 TFA	432	質量スペクトル MH^+ =566
206	 2 TFA	433	質量スペクトル MH^+ =574
207	 3 TFA	434	質量スペクトル MH^+ =538

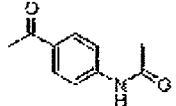
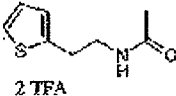
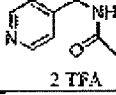
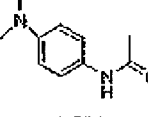
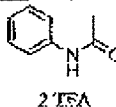
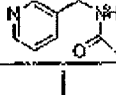

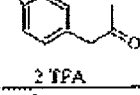
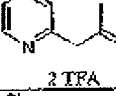
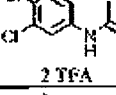
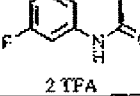
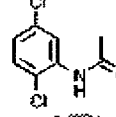
10

20

30


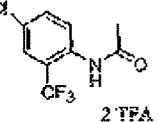
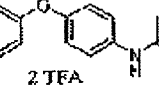
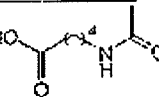
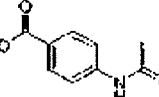
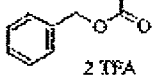
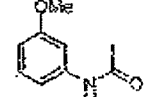
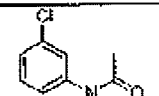
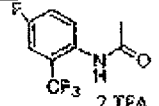
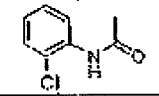

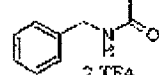
【0 7 7 5】

【化 3 2 6 - 5】

208	 2 TFA	435	質量スペクトル MH^+ =580
209	 2 TFA	436	質量スペクトル MH^+ =572
210	 2 TFA	437	質量スペクトル MH^+ =553
211	 2 TFA	438	質量スペクトル MH^+ =581
212	 2 TFA	439	質量スペクトル MH^+ =538
213	 2 TFA	440	質量スペクトル MH^+ =553
214	 2 TFA	441	質量スペクトル MH^+ =497
215	 2 TFA	442	質量スペクトル MH^+ =555
216	 2 TFA	443	質量スペクトル MH^+ =538
217	 2 TFA	444	質量スペクトル MH^+ =606
218	 2 TFA	445	質量スペクトル MH^+ =556
219	 2 TFA	446	質量スペクトル MH^+ =606

【0 7 7 6】

【化 3 2 6 - 6】

220		447	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =519
221	 2 TFA	448	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =640
222	 2 TFA	449	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =630
223		450	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =604
224		451	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =610
225	 2 TFA	452	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =553
226		453	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =568
227		454	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =572
228	 2 TFA	455	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =624
229		456	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =572
230		457	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =554
231	 2 TFA	458	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =552

10

20

30

【0 7 7 7】

【化 3 2 6 - 7】

232		459	質量数 外 10 MH ⁺ =552
233		460	質量数 外 10 MH ⁺ =598
234		461	質量数 外 10 MH ⁺ =570
235		462	質量数 外 10 MH ⁺ =610
236		463	質量数 外 10 MH ⁺ =563
237		464	質量数 外 10 MH ⁺ =504
238		465	質量数 外 10 MH ⁺ =566
239		466	質量数 外 10 MH ⁺ =574
240		467	質量数 外 10 MH ⁺ =543
241		468	質量数 外 10 MH ⁺ =518
242		469	質量数 外 10 MH ⁺ =582
243		470	質量数 外 10 MH ⁺ =519
244		471	質量数 外 10 MH ⁺ =543

10

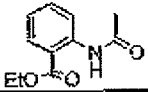
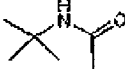

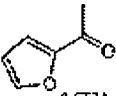
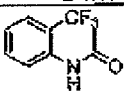
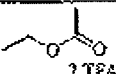
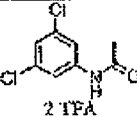
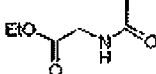

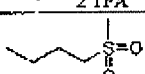
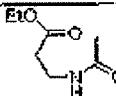
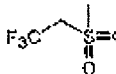

20

30

40

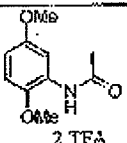
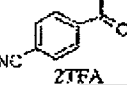
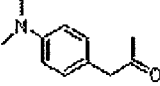
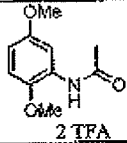
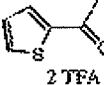
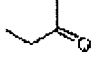
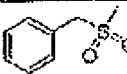
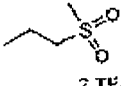
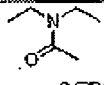
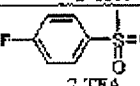
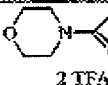
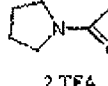
【0 7 7 8】

【化 3 2 6 - 8】

245		472	質量数 外 10 MH ⁺ =610
246		473	質量数 外 10 MH ⁺ =518
247	 2 TFA	474	質量数 外 10 MH ⁺ =529
248	 2 TFA	475	質量数 外 10 MH ⁺ =513
249		476	質量数 外 10 MH ⁺ =606
250	 2 TFA	477	質量数 外 10 MH ⁺ =491
251	 2 TFA	478	質量数 外 10 MH ⁺ =606
252		479	質量数 外 10 MH ⁺ =548
253	 2 TFA	480	質量数 外 10 MH ⁺ =467
254		481	質量数 外 10 MH ⁺ =539
255		482	質量数 外 10 MH ⁺ =582
256		483	質量数 外 10 MH ⁺ =565
257		484	質量数 外 10 MH ⁺ =526

【0 7 7 9】

【化 3 2 6 - 9】

258	 2 TFA	485	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =598
259	 2 TFA	486	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =548
260	 2 TFA	487	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =580
261	 2 TFA	488	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =598
262	 2 TFA	489	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =529
263	 2 TFA	490	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =475
264	 2 TFA	491	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =573
265	 2 TFA	492	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =525
266	 2 TFA	493	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =518
267	 2 TFA	494	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =577
268	 2 TFA	495	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =532
269	 2 TFA	496	質量数 ⁺ 外 ₀ MH ⁺ =516

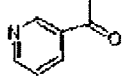
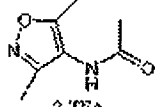
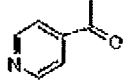
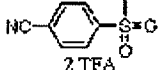
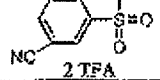

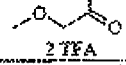
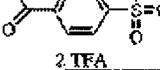
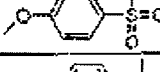
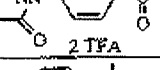
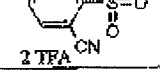
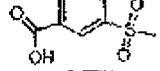
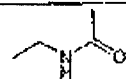
10

20

30

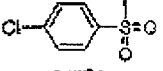
【0 7 8 0】

【化326-10】

270	 3 TFA	497	質量 m/z 外 m/z MH^+ =524
271	 2 TFA	498	質量 m/z 外 m/z MH^+ =557
272	 3 TFA	499	質量 m/z 外 m/z MH^+ =524
273	 2 TFA	500	質量 m/z 外 m/z MH^+ =584
274	 2 TFA	501	質量 m/z 外 m/z MH^+ =584
275	 2 TFA	502	質量 m/z 外 m/z MH^+ =573
276	 2 TFA	503	質量 m/z 外 m/z MH^+ =491
277	 2 TFA	504	質量 m/z 外 m/z MH^+ =603
278	 2 TFA	505	質量 m/z 外 m/z MH^+ =589
279	 2 TFA	506	質量 m/z 外 m/z MH^+ =616
280	 2 TFA	507	質量 m/z 外 m/z MH^+ =584
281	 2 TFA	508	質量 m/z 外 m/z MH^+ =603
282	 2 TFA	509	質量 m/z 外 m/z MH^+ =490

【0781】

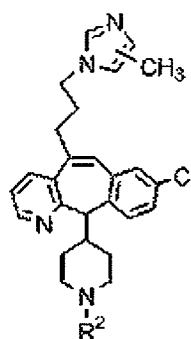
【化326-11】

283	 2 TFA	510	質量 m/z 外 m/z MH^+ =593
-----	--	-----	------------------------------

(実施例284~377)

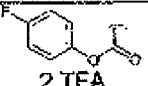
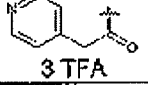
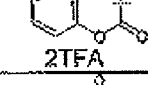

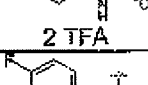
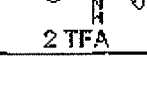
【0782】

【化 3 2 7 - 1】



10

表 2

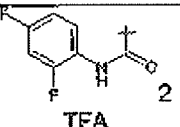
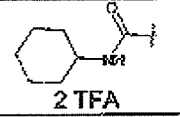
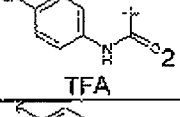
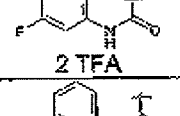
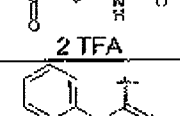
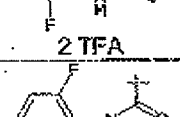
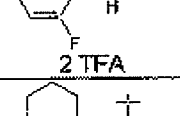
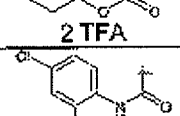
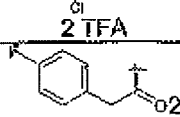
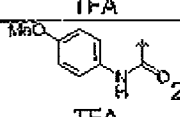

実施例番号	R ²	化合物番号	MH ⁺
284	 2 TFA	511	571
285	 3 TFA	512	552
286	 2 TFA	513	587
287	 2 TFA	514	558
288	 2 TFA	515	577
289	 2 TFA	516	570

20

30

【0 7 8 3】

【化 3 2 7 - 2】

290	 TFA	517	588
291	 2 TFA	518	558
292	 TFA	519	586
293	 2 TFA	520	588
294	 2 TFA	521	594
295	 2 TFA	522	570
296	 2 TFA	523	589
297	 2 TFA	524	559
298	 2 TFA	525	620
299	 TFA	526	569
300	 TFA	527	582

10

20

30

【0 7 8 4】

【化 3 2 7 - 3】

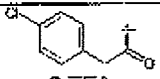
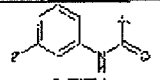
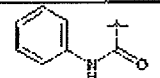
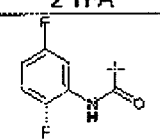
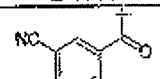
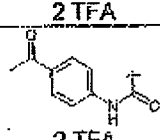
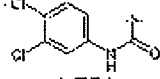
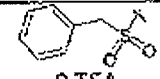
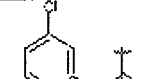
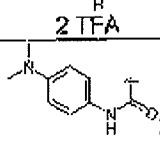
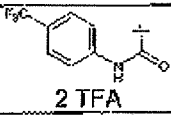
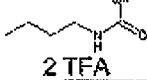
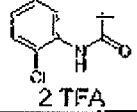
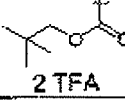
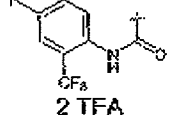
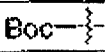
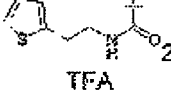
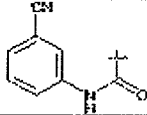
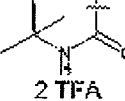
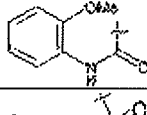

301	 2 TFA	528	585
302	 2 TFA	529	570
303	 2 TFA	530	552
304	 2 TFA	531	588
305	 2 TFA	532	562
306	 2 TFA	533	594
307	 2 TFA	534	620
308	 2 TFA	535	587
309	 2 TFA	536	586
310	 TFA	537	595

表 2 (続き)

【 0 7 8 5 】

【化 3 2 7 - 4】

311	 2 TFA	538	620
312	 2 TFA	539	532
313	 2 TFA	540	586
314	 2 TFA	541	547
315	 2 TFA	542	638
316	 Boc-	543	533
317	 TFA	544	586
318	 C=O	545	577
319	 2 TFA	546	532
320	 C=O	547	582
321	 2 TFA	548	553

10

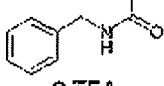
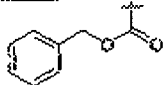
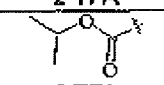
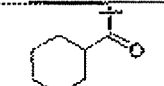
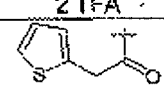
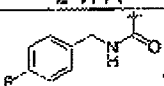

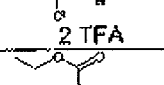
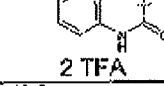
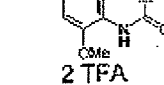
20

30

【0 7 8 6】

【化 3 2 7 - 5】

表 2 (続 き)

322	 2 TFA	549	556
323	 2 TFA	550	557
324	 2 TFA	551	519
325	 2 TFA	552	543
326	 2 TFA	553	557
327	 2 TFA	554	584
328	 2 TFA	555	620
329	 2 TFA	556	624
330	 2 TFA	557	612
331	 2 TFA	558	624

【 0 7 8 7 】

19

20

30

【化327-6】

表2(続き)

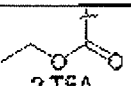
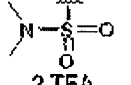
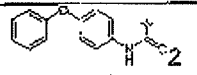
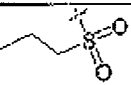
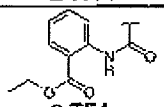
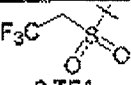
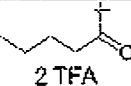
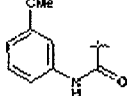
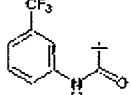
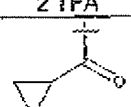
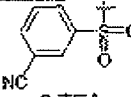
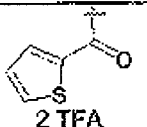
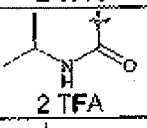
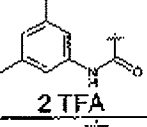
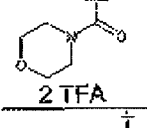
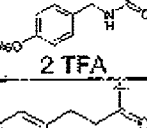
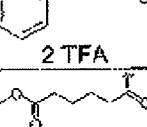
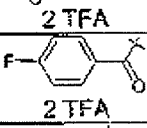
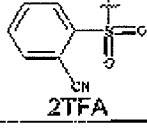

332	 2 TFA	559	505
333	 2 TFA	560	540
334	 TFA	561	544
335	 2 TFA	562	539
336	 2 TFA	563	524
337	 2 TFA	564	579
338	 2 TFA	565	517
339	 2 TFA	566	582
340	 2 TFA	567	520
341	 2 TFA	568	501

表2(続き)

342	 2 TFA	569	598
-----	--	-----	-----

【0788】

【化 3 2 7 - 7】

343	 2 TFA	570	543
344	 2 TFA	571	518
345	 2 TFA	572	580
346	 2 TFA	573	546
347	 2 TFA	574	596
348	 2 TFA	575	565
349	 2 TFA	576	575
350	 2 TFA	577	555
351	 2TFA	578	598

10

20

30

【0 7 8 9】

【化 3 2 7 - 8】

表 2 (続 き)

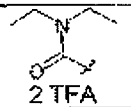
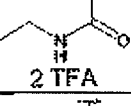
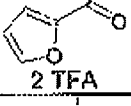
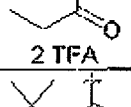
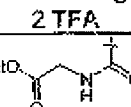
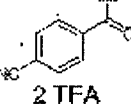
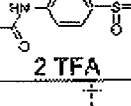

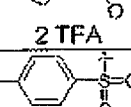


352	 2 TFA	579	532
353	 2 TFA	580	504
354	 2 TFA	581	527
355	 2 TFA	582	489
356	 2 TFA	583	531
357	 2 TFA	584	562
358	 2 TFA	585	562
359	 2 TFA	586	630
360	 3 TFA	587	538
361	 2 TFA	588	530
362	 TFA	589	591

表 2 (続 き)

【 0 7 9 0】

10

20

30

【化 3 2 7 - 9】

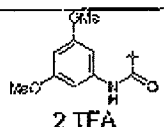
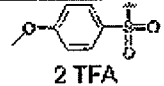
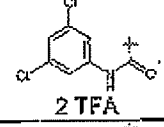
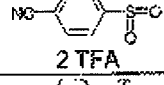
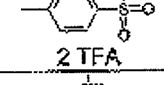
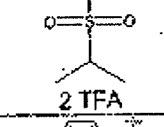
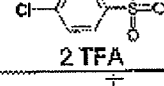
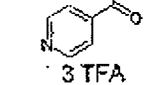
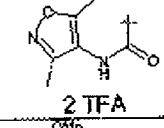
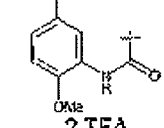
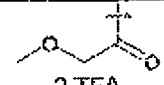
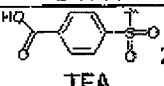
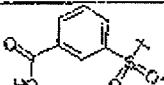
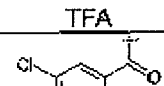
363	 2 TFA	590	612
364	 2 TFA	591	603
365	 2 TFA	592	620
366	 2 TFA	593	598
367	 2 TFA	594	587
368	 2 TFA	595	539
369	 2 TFA	596	607
370	 3 TFA	597	538
371	 2 TFA	598	571
372	 2 TFA	599	612

表 2 (続き)

373	 2 TFA	600	533
-----	--	-----	-----

【 0 7 9 1】

【化327-10】

374		601	605
375		602	617
376		603	617
377		604	605

10

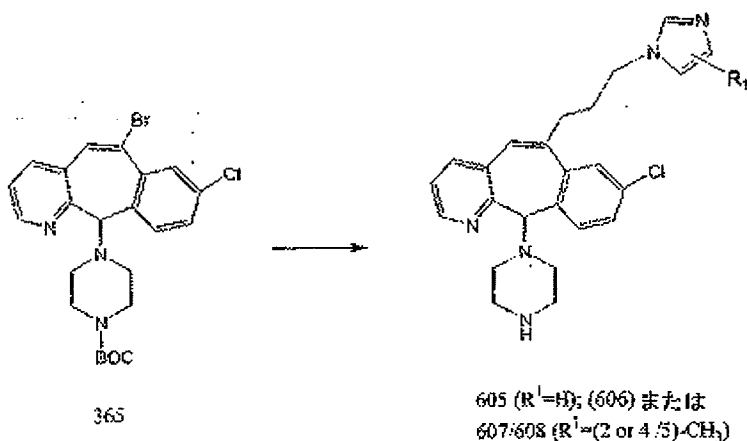
(調製実施例50)

(A. 化合物(605)、(606)および(607)/(608))

【0792】

【化328】

20



30

適切なイミダゾールで置き換えて、調製実施例4とほぼ同じ様式で、調製実施例41から得た化合物(365)を反応させて、化合物(605)(ここで、 $R^1=H$ である)または化合物(606)および(607)/(608)(ここで、 $R^1=(2 \text{ または } 4/5)\text{-CH}_3$ である)を得た。

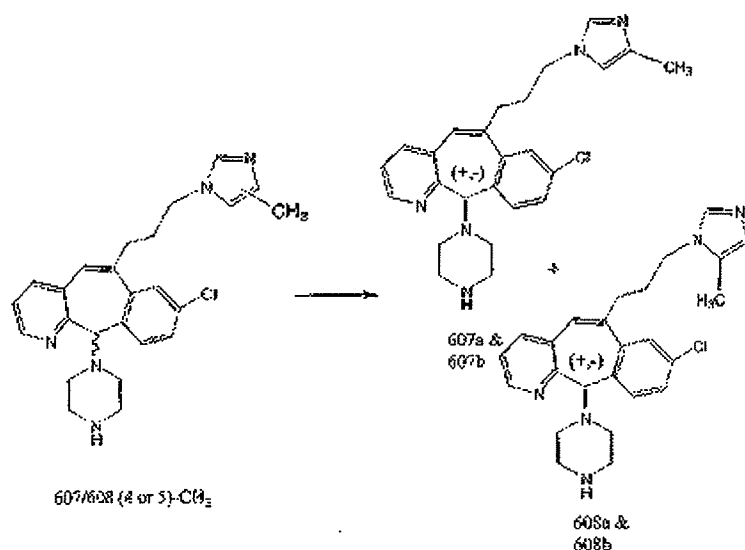
【0793】

(B. 化合物(607a)/(607b)および(608a)/(608b)の調製)

【0794】

40

【化 3 2 9】



19

実施例 11 で記述した様式と同じ様式で、上記工程 A から得た化合物 (607) および (608) を処理して、純粋 (+, -) 4-メチルイミダゾールおよび純粋 (+, -) 5-メチルイミダゾールエナンチオマーを得た；それぞれ、化合物 (607a)、(607b) および化合物 (608a)、(608b)。

【0795】

スキーム 2 でテンプレートとして使用した化合物 (605)、化合物 (606)、化合物 (607) / (608)、(607a)、(607b) または化合物 (608a) もしくは (608b) で出発して、上記方法により、化合物のライブラリを調製した。これらの化合物の一般構造を、上記図 2 に示す。そのイミダゾール環の R¹ 基は、H または CH₃ であり得、そのピペリジンの N-1 上の R² は、このライブラリ内で変わる。この様式で調製したライブラリ化合物を、表 3、表 4 および表 5 に示す。

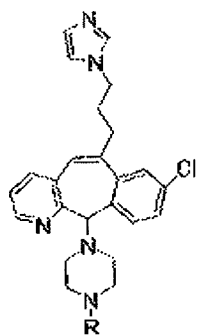
【0796】

(実施例 (378) ~ (396))

30

【0797】

【化 3 3 0 - 1】



19

表 3

実施例番号	R ²	化合物番号	物理的データ
378		607	564
379		608 1 st エナンチオマー	564
380		609 2 nd エナンチオマー	564
381		610	575
382		611	553
383		612	564
384		613	564
385	Boc-	614	520
386	Boc-	615 1 st 異性体	520
387	Boc-	616 2 nd 異性体	520
388		617	558

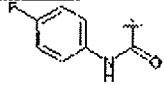
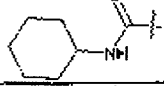
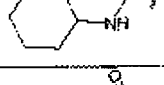
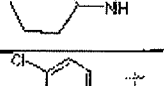

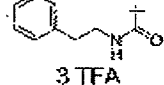
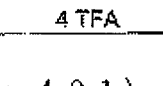

20

30

40

【0 7 9 8】

【化330-2】

	3 TFA		
389		618	557
390		619	545
391		620 1 st 異性体	545
392		621 2 nd 異性体	545
393		622	573
394		623	555
395		624	567
396		625	420
	4 TFA		

(実施例397~401)

【0799】

【化331-1】

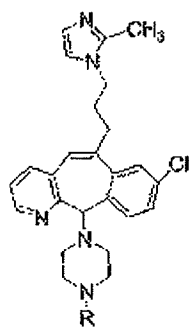
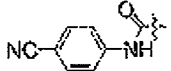
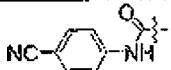
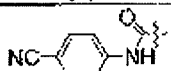
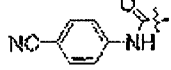



表4

【0800】

【化331-2】

実施例番号	R ²	化合物番号	物理的データ
397		626 2異性体	質量スペクトル MH+=578
398	 3 TFA	627 2 nd エナンチオマー	質量スペクトル MH+=578
399		628 2 nd エナンチオマー	質量スペクトル MH+=578
400		629 1 st エナンチオマー	質量スペクトル MH+=578
401	BOC- 	630 2異性体	質量スペクトル MH+=534

(実施例402~406)

【0801】

【化332-1】

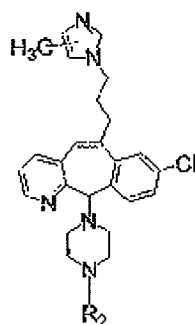
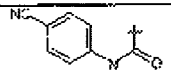
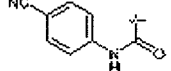
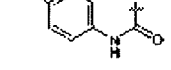
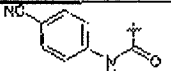



表5

実施例番号	R ²	化合物番号	物理的データ
402		631 4-Me および 5-Me の混合物	質量スペクトル MH+=578
403		632 4-Me の 2 nd エナンチオマー	質量スペクトル MH+=578
404		633 5-Me の 2 nd エナンチオマー 4-Me の 1 st エナンチオマー	質量スペクトル MH+=578

【0802】

【化332-2】

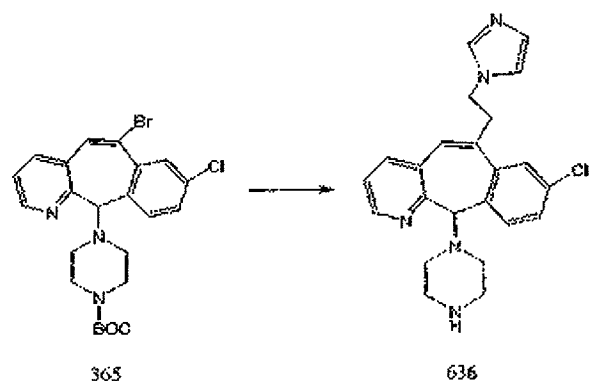
405		634 5-Me の 1 st エナンチオマー	質量スペクトル MH+=578
406	BOC- 	635 4-Me および 5-Me の混合物	質量スペクトル MH+=534

(調製実施例51)

(化合物(636)の調製)

【0803】

【化333】



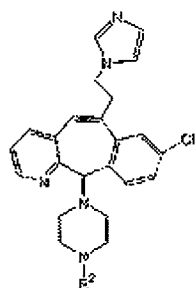
10

工程Bの1-メチルイミダゾールをイミダゾールで置き換えて、調製実施例35とほぼ同じ様式で、調製実施例41から得た化合物(365)を反応させて、化合物(636) ($MH^+ = 406$)を得た。次いで、化合物(636)を、スキーム2の手順に従って、上記のライブラリ様式で反応させて、以下の表6の化合物を得た：

【0804】

20

【化334-1】



30

表 6

実施例番号	R ²	化合物番号	物理的データ
-------	----------------	-------	--------

【0805】

【化334-2】

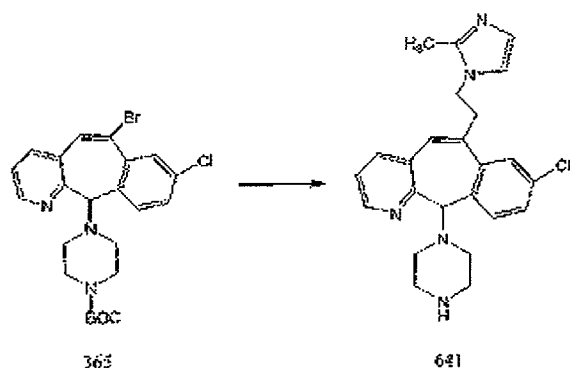
407		637	質量スペクトル $MH^+ = 550$
408		638 2 nd エナンチオマー	質量スペクトル $MH^+ = 550$
409		639 1 st エナンチオマー	質量スペクトル $MH^+ = 550$
410	BOC-	640	質量スペクトル $MH^+ = 506$

40

(調製実施例52)

【0806】

【化335-1】

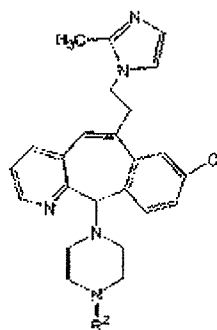


19

イミダゾールを1-メチルイミダゾールで置き換えて、上の調製実施例51のように化合物(365)を反応させて、化合物(641) ($MH^+ = 420$)を得た。次いで、化合物(641)を、スキーム2の手順に従って、上記のライブラリ様式でさらに反応させて、以下の表7の化合物を得た：

【0807】

【化336-1】



20

表 7

実施例番号	R ²	化合物番号	物理的データ
-------	----------------	-------	--------

30

【0808】

【化336-2】

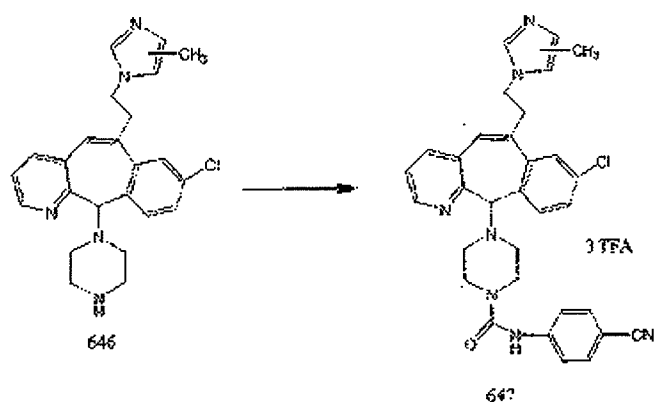
433		699	$MH^+ = 577.1$
434		700	$MH^+ = 570.1$
435		701	$MH^+ = 585.1$
436		702	
437		703	$MH^+ = 558.1$

40

(実施例415)

【0809】

【化 3 3 7】



19

4-メチルイミダゾールで置き換えて、上記調製実施例 5 2 とほぼ同じ様式で、中間体アミンテンプレート化合物 (6 4 6) を調製した。次いで、これを、実施例 4 1 1 ~ 4 1 4 とほぼ同じ様式で反応させて、4-メチルイミダゾール異性体および5-メチルイミダゾール異性体の混合物として、生成化合物 (6 4 7) を得た (質量スペクトル $MH^+ = 564$)。

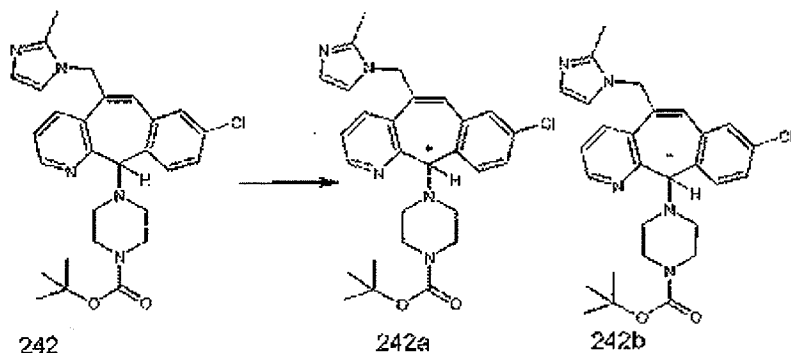
【0 8 1 0】

(調製実施例 5 3)

20

【0 8 1 1】

【化 3 3 8】



30

実施例 9 1 から得たラセミ化合物 (2 4 2) を、分取 *chiral* クロマトグラフィー (Chiral pack AD、5 cm × 50 cm のカラム、流速 100 mL / 分、20 % の 2-プロパノール / ヘキサン + 0.2 % ジエチルアミン) で分離して、2 種のエナンチオマー (2 4 2 a) および (2 4 2 b) を得た。

【0 8 1 2】

化合物 (2 4 2 a)、 $[\alpha]_D^{25} = +144.8^\circ$ (3.16 mg / 2 mL の MeOH)

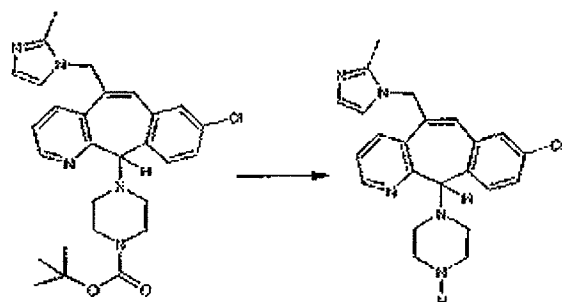
40

化合物 (2 4 2 b)、 $[\alpha]_D^{25} = -144.8^\circ$ (2.93 mg / 2 mL の MeOH)

(調製実施例 5 4)

【0 8 1 3】

【化339】



242a

242b

648 (+エナンチオマー, A)

649 (-エナンチオマー, B)

10

調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、上記調製実施例53から得た化合物(242a)および(242b)を別々に反応させて、化合物(648)および化合物(649)の塩酸塩を得た。

【0814】

化合物(648) (+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺=406, 1793

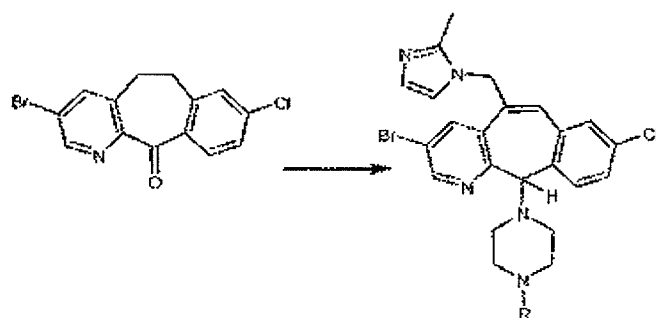
化合物(649) (-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺=406, 1789

20

(調製実施例55)

【0815】

【化340】



R = BOC
(650) (+エナンチオマー, A)
(651) (-エナンチオマー, B)

R = H
(652) (+エナンチオマー, A)
(653) (-エナンチオマー, B)

30

調製実施例23および実施例91とほぼ同じ様式で、3-ブロモ-8-クロロアザケトン (米国特許第5,977,128号、調製実施例11、工程A、(1999))を反応させて、N-BOC誘導体(650)および(651)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、化合物(650)および(651)を別々に反応させて、エナンチオマー(652) (+エナンチオマー、異性体A)および(653) (-エナンチオマー、異性体B)を得た。

【0816】

化合物(650)、BOC誘導体、 $[\alpha]_D^{25} = +69.6^\circ$ (2.5mg/2mLのMeOH)

化合物(651)、BOC誘導体、 $[\alpha]_D^{25} = -90.0^\circ$ (3.3mg/2mLのMeOH)

50

化合物(652) (+エナンチオマー、異性体A)、MH+=485

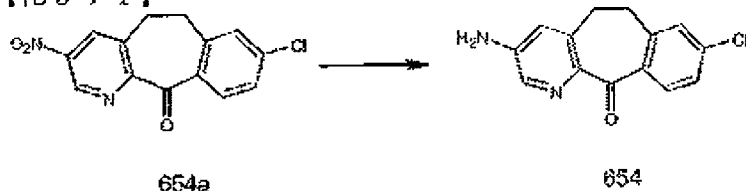
化合物(653) (-エナンチオマー、異性体B)、MH+=485

(調製実施例56)

(工程A)

[0817]

[化341]



19

化合物(654a) (202g; 0.7モル) (J. Org. Chem. 1998, 63, 445) をエタノール(5L) に溶解した。この混合物に、12N HCl (80mL) および鉄粉(180g) を加え、その反応物を一晚還流した。追加のHCl および鉄を加えて、その反応を完結した。その反応混合物を濾過し、その沈殿物を熱メタノール(1L) で洗浄した。その濾液を減圧下にて約600ml まで濃縮し、次いで、4L のCH₂Cl₂ と1.3NのNaOHの1.3Lとの間で分配した。その有機層をMgSO₄ で乾燥し、そして熱濾過した。その濾液を減圧下にて濃縮して、アミノケトン化合物(654) (184g) を得た。

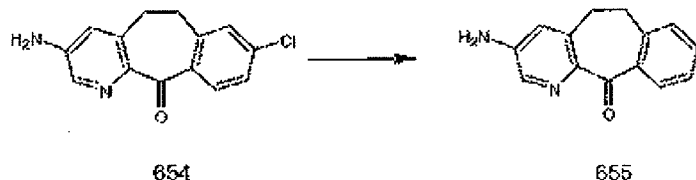
20

[0818]

(工程B)

[0819]

[化342]



30

上記工程Aから得た化合物(654) (15g; 57.98mmol) をエタノール(これは、5% Pd/C (水中で50%) 3.75g およびギ酸アンモニウム37.69g (579.82mmol) を含む) に溶解した。その混合物を、2.5時間にわたって、還流状態にし、次いで、室温で、一晚攪拌した。その反応物を濾過し、減圧下にて濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(これは、95:5の塩化メチレン(アンモニアで飽和した) およびメタノールを使用する) にかけて、黄色固形物として、6.15gの純粋生成物化合物(655) を得た。

[0820]

(工程C)

[0821]

[化343]



40

アセトニトリル75mL (これは、窒素下にて、0℃まで冷却した) 中の上記工程Aから得た化合物(655) (4.79g; 21.37mmol) のスラリーに、t-ブチルニトリル(10.31g; 32.05mmol) およびCuCl₂ (3.45g; 24. 50

6.4 mmol)を加えた。その混合物を室温まで温め、一晚攪拌し、次いで、減圧下にて濃縮した。その残留物を1N HCl (30 mL)にスラリー化し、次いで、NH₄OH水溶液で中和し、そして酢酸エチル3×100 mLで抽出した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥し、減圧下にて濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (これは、ヘキサン：酢酸エチル (70：30)を使用する)にかけて、純粋生成物化合物 (656)を得た。

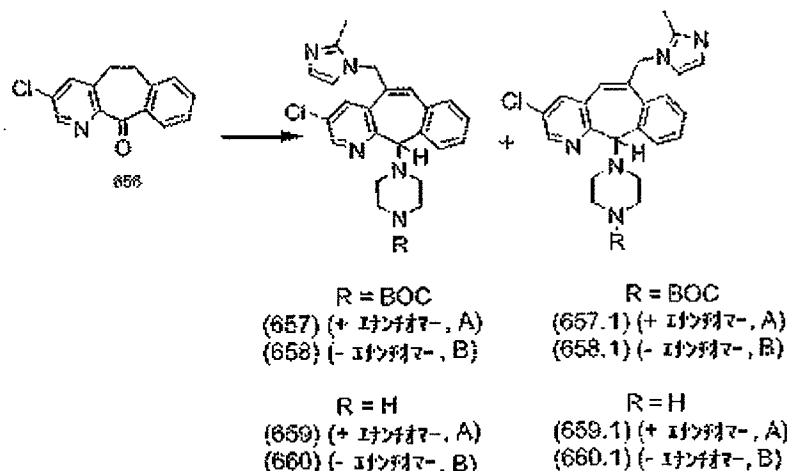
【0822】

(工程D)

【0823】

【化344】

10



20

調製実施例23、および次いで実施例91とほぼ同じ様式で、上記工程Bから得た化合物 (656) を反応させて、N-BOC誘導体 (657)、(658)、(657.1) および (658.1) を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、化合物 (657)、(658)、(657.1) および (658.1) を反応させて、エナンチオマー (659) (+エナンチオマー、異性体A)、(659.1) (+エナンチオマー、異性体A)、(660) (-エナンチオマー、異性体B) および (660.1) (-エナンチオマー、異性体B) を得た。

【0824】

化合物 (657)、BOC誘導体、 $[\alpha]_D^{25} = +59.9^\circ$ (3.3 mg/2 mL のMeOH)

化合物 (658)、BOC誘導体、 $[\alpha]_D^{25} = -57.1^\circ$ (3.3 mg/2 mL のMeOH)

化合物 (659)、(+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺ = 406

化合物 (660)、(-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺ = 406

化合物 (659.1)、(+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺ = 406

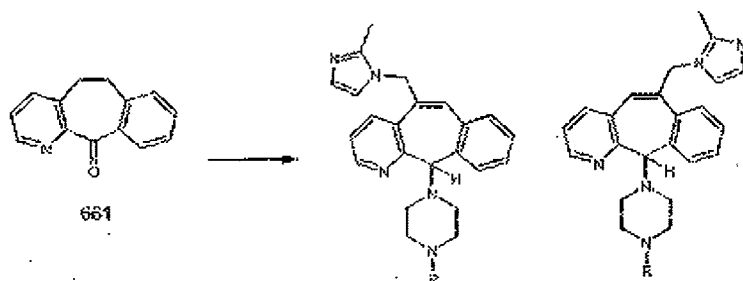
化合物 (660.1)、(-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺ = 406

(調製実施例57)

【0825】

40

【化 3 4 5】



R = BOC

(662) (+ エナンチオマー, A)

(663) (+ エナンチオマー, A)

(664) (- エナンチオマー, B)

(665) (- エナンチオマー, B)

R = H

(666) (+ エナンチオマー, A)

(667) (+ エナンチオマー, A)

(668) (- エナンチオマー, B)

(669) (- エナンチオマー, B)

10

調製実施例 23、および次いで実施例 91 とほぼ同じ様式で、化合物 (661) を反応させて、N-BOC誘導体 (662)、(663)、(664) および (665) を得た。次いで、調製実施例 19 とほぼ同じ様式で、化合物 (662)、(663)、(664) および (665) を別々に反応させて、エナンチオマー (666) および (667) (20
+エナンチオマー、異性体A) と (668) および (669) (-エナンチオマー、異性体B) とを得た。調製実施例 23、工程Bで記述した様式とほぼ同じ様式で、シリカゲルクロマトグラフィー (これは、ヘキサン：酢酸エチル (80：20) を使用する) により、C5 および C-6 臭化ビニル中間体を分離した。

【0826】

化合物 (662)、BOC誘導体

化合物 (663)、BOC誘導体

化合物 (664)、BOC誘導体

化合物 (665)、BOC誘導体

化合物 (666) (+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺ = 372

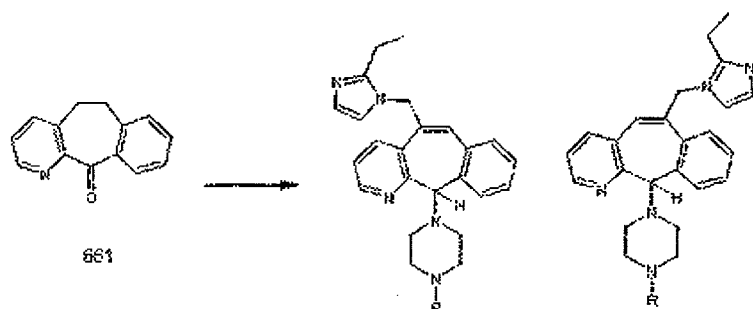
30

化合物 (667) (+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺ = 372化合物 (668) (-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺ = 372化合物 (669) (-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺ = 372

(調製実施例 58)

【0827】

【化346】



R = BOC

(670) (+ エナンチオマー, A)

(672) (- エナンチオマー, B)

(671) (+ エナンチオマー, A)

(673) (- エナンチオマー, B)

R = H

(674) (+ エナンチオマー, A)

(676) (- エナンチオマー, B)

(675) (+ エナンチオマー, A)

(677) (- エナンチオマー, B)

2-メチルイミダゾールを2-エチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例23および実施例91とほぼ同じ様式で、化合物(661)を反応させて、N-BOC誘導体(670)、(671)、(672)および(673)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、化合物(670)、(671)、(672)および(673)を別々に反応させて、エナンチオマー(674)および(675)(+エナンチオマー、異性体A)と(676)および(677)(-エナンチオマー、異性体B)とを得た。調製実施例23、工程Bで記述したようにして、シリカゲルクロマトグラフィー(これは、ヘキサン：酢酸エチル(80:20)を使用する)により、C5およびC-6臭化ビニル中間体を分離した。

【0828】

化合物(670)、BOC誘導体、(+エナンチオマー、A)

化合物(671)、BOC誘導体、(+エナンチオマー、A)

化合物(672)、BOC誘導体、(-エナンチオマー、B)

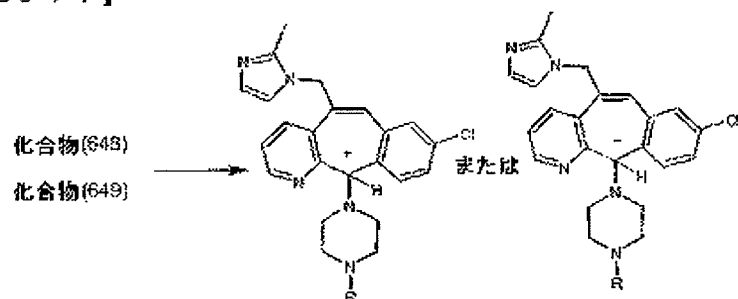
化合物(673)、BOC誘導体、(-エナンチオマー、B)

化合物(674)、(+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺=386化合物(675)、(+エナンチオマー、異性体A)、MH⁺=386化合物(676)、(-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺=386化合物(677)、(-エナンチオマー、異性体B)、MH⁺=386

(実施例416~419)

【0829】

【化347】



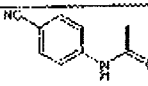
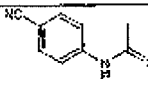
上記調製実施例54から得た適切な(+エナンチオマー(648)または(-エナンチオマー(649)をCH₂Cl₂に溶解し、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまた

はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表 8 の次の化合物を得た：

【0830】

【化348-1】

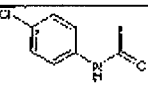
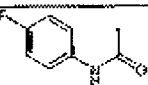
表 8

実施例番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
416		+	678	Mp = 162.2-165.6°C [α] _D ²⁵ = +98.2° (3 mg/ 2 mL MeOH)
417		-	679	Mp = 158.1-164.5°C [α] _D ²⁵ = -81.2° (2.6 mg/ 2 mL MeOH)

19

【0831】

【化348-2】

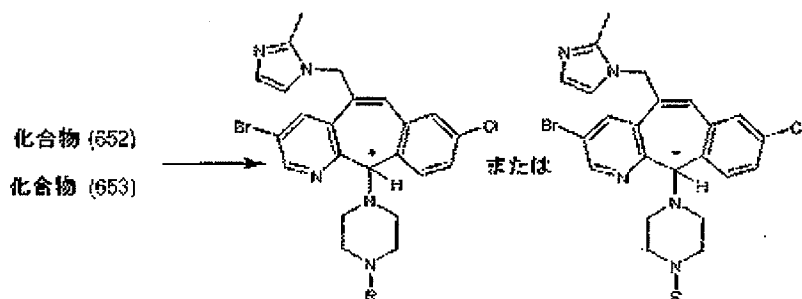
418		+	680	Mp = 161.5-164.8°C MH ⁺ = 559.1787
419		+	681	Mp = 157.7-161.7°C MH ⁺ = 543.2069

20

(実施例 420 および 421)

【0832】

【化349】



30


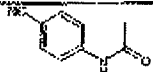
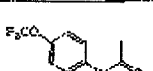
上記調製実施例 55 から得た適切な (+) エナンチオマー (652) または (-) エナンチオマー (653) を CH_2Cl_2 に溶解し、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚撹拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表 9 の次の化合物を得た：

40

【0833】

【化350-1】

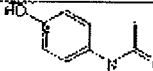
表 9

実施例番号	R	立体配向	化合物番号	物理的データ
420		+	662	Mp = 168.8-172.3°C
421		-	663	Mp = 172.5-177.7°C
421.1		+	663.1	Mp = 157.1-160.5°C (dec)

10

【0834】

【化350-2】

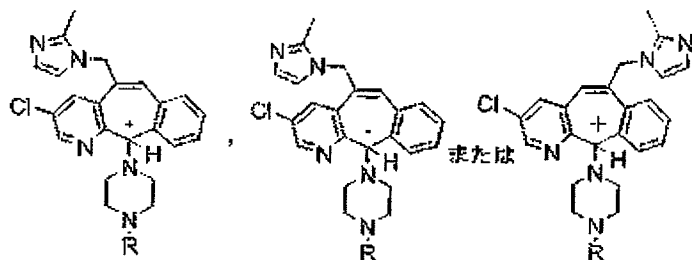
421.2		+	663.2	Mp = 223.6-229.1°C (dec)
-------	---	---	-------	-----------------------------

20

(実施例416および419)

【0835】

【化351】



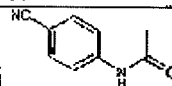
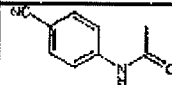
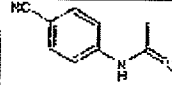
30

上記調製実施例56から得た適切な化合物(659)(+)エナンチオマー、(660)(-)エナンチオマーまたは(659A)(+)エナンチオマーを CH_2Cl_2 に溶解し、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚撹拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表10の次の化合物を得た：

【0836】

【化352】

表 10

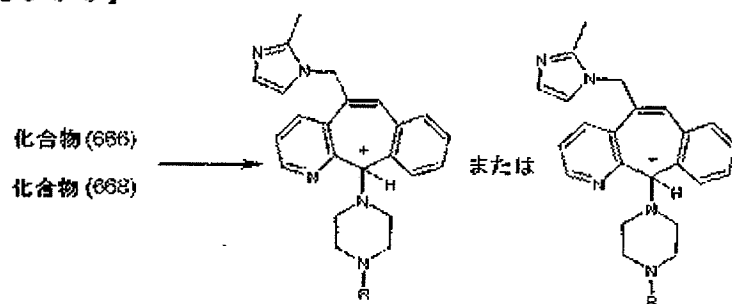
実施例番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
422		+	684	Mp = 155.9-165.1°C
423		-	685	Mp = 154.2-164.8°C
432		+	806	Mp = 157.1-160.5°C MH ⁺ = 689

10

(実施例424および425)

【0837】

【化353】



20

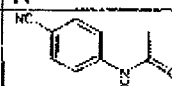
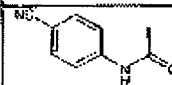
上記調製実施例57から得た適切な(+)エナンチオマー(666)または(-)エナンチオマー(668)をCH₂Cl₂にとり、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表11の次の化合物を得た

30

【0838】

【化354】

表 11

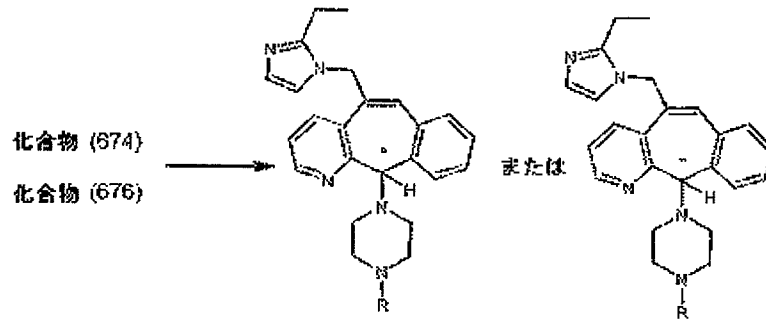
実施例番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
424		+	686	Mp = 166-170°C [α] _D ²⁵ = +106.8° (1.45 mg/ 2 mL MeOH)
425		-	687	Mp = 170-176°C [α] _D ²⁵ = -91° (2.78 mg/ 2 mL MeOH)

40

(実施例426および427)

【0839】

【化 3 5 5】



10

上記調製実施例 5 8 から得た適切な (+) エナンチオマー (6 7 4) または (-) エナンチオマー (6 7 6) を CH_2Cl_2 にとり、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表 1 2 の次の化合物を得た：

【 0 8 4 0】

【化 3 5 6】

表 12

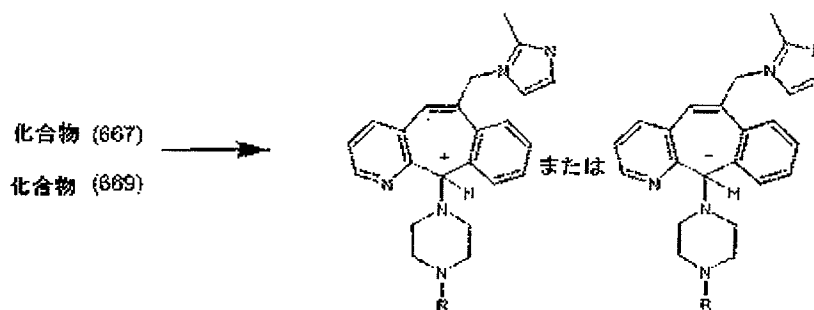
実施例番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
426		+	688	Mp = 150-153°C
427		-	689	Mp = 154-158°C

20

(実施例 4 2 8 および 4 2 9)

【 0 8 4 1】

【化 3 5 7】

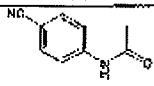


40

上記調製実施例 5 7 から得た適切な (+) エナンチオマー (6 6 7) または (-) エナンチオマー (6 6 9) を CH_2Cl_2 にとり、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

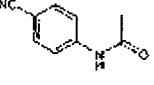
【 0 8 4 2】

【化358-1】

実施例番号	R	イソマー	化合物番号	物理的データ
428		異性体 1	690	MH ⁺ =516

【0843】

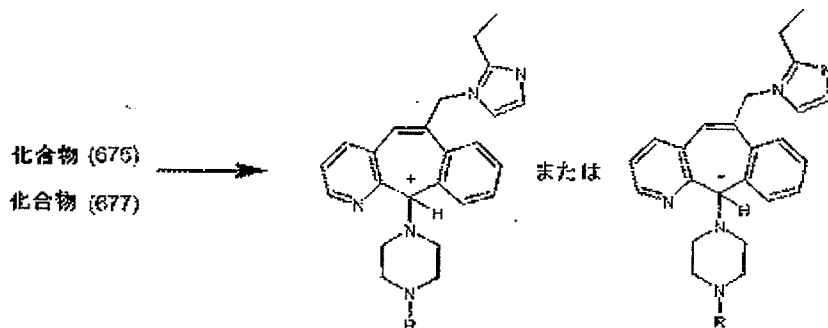
【化358-2】

429		異性体 2	691	MH ⁺ =516
-----	---	-------	-----	----------------------

(実施例430および431)

【0844】

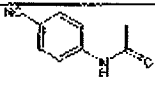
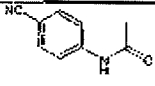
【化359】



上記調製実施例58から得た適切な(+)エナンチオマー(675)または(-)エナンチオマー(677)をCH₂Cl₂にとり、対応するイソシアネートで処理し、そして 30
室温で、一晩攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【0845】

【化360】

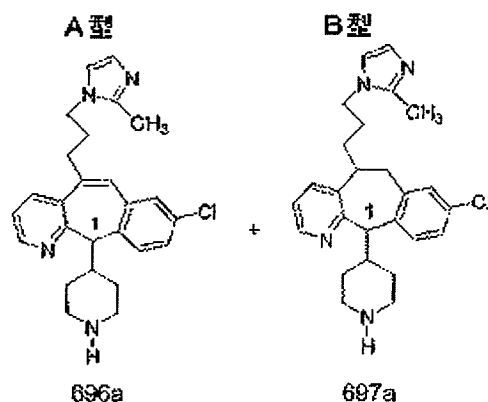
実施例番号	R	イソマー	化合物番号	物理的データ
430		異性体 1	692	MH ⁺ =530
431		異性体 2	693	MH ⁺ =530

(調製実施例59)

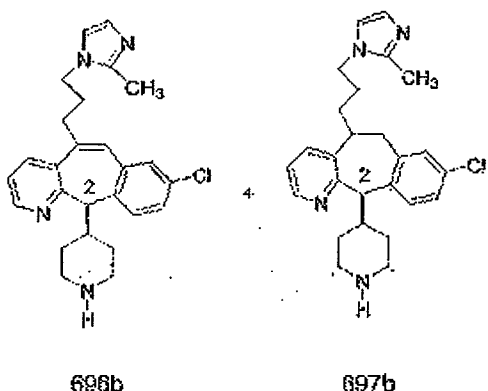
(A型化合物(696a)、(696b)およびB型化合物(697a)、(697b))

【0846】

【化361】



10

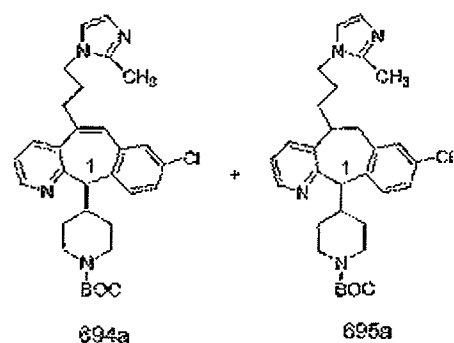


20

(工程A：化合物(694a)および(695a)の調製)

【0847】

【化362】



30

2-メチルイミダゾール(1.80g、21.97mmol)の無水DMF(40mL) 40
 攪拌溶液に、室温で、NaH(5.3g、21.97mmol)および調製実施例4、
 工程Eから得た化合物(27)(4.0g、7.33mmol)を加えた。得られた溶液
 を、室温で、1時間攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、EtOAc-NaHCO₃
 で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで
 濃縮して、単結合化合物および二重結合化合物の混合物を得た。これらの化合物を、さら
 に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、2%MeOH/NH₃/98%CH₂Cl₂
 で溶出する)でさらに精製して、以下を得た：純粋A型化合物(694)(0.
 450g)(MH⁺=533)およびA型化合物(694)とB型化合物(695)(2.
 55g)との混合物(MH⁺=535)。

【0848】

化合物(694)および(695)を分取HPLC(これは、15%IPA/85%ヘ 50

キサン／0.2%DEAで溶出する)でさらに精製して、以下を得た:

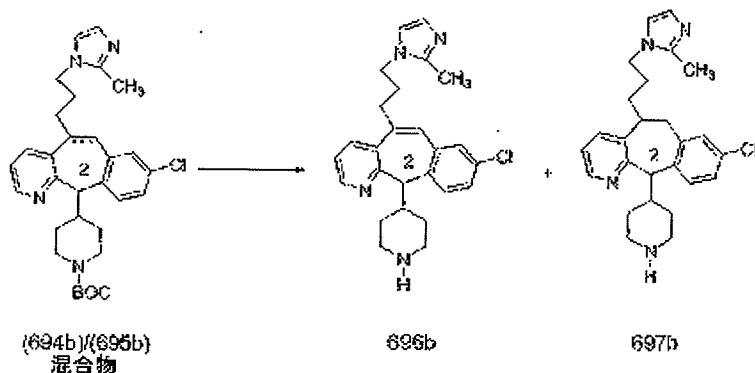
B型化合物(695a)(異性体1;0.58g、 $MH^+ = 535.4$)およびA型化合物(694a)(異性体1;0.61g、 $MH^+ = 533$)および化合物(694b)と(695b)との混合物(異性体2生成物;0.84g)。

【0849】

(工程B:化合物(696b)および(697b)の調製)

【0850】

【化363】



10

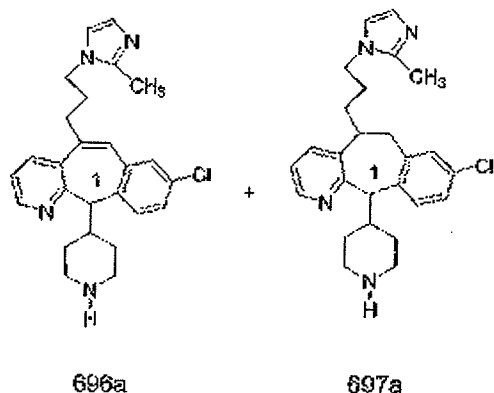
4N HCl/ジオキサン(40mL)中の上記工程Aから得た化合物(694b/695b)(0.8g、1.5mmol)の混合物を、室温で、3時間攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮して、生成物として、脱保護化合物の混合物を得た。この生成物をHPLC(これは、15%IPA/85%ヘキサン/0.2%DEAで溶出する)でさらに精製して、純粋化合物(696b)A型(異性体2;0.29g)および純粋化合物(697b)B型(異性体2、0.19g)を得た。

【0851】

(工程C:化合物(696a)および(697a)の調製)

【0852】

【化364】



30

40

上記異性体2生成物とほぼ同じ方法で、4N HCl/ジオキサンを使用して、化合物(694a)および(695a)(純粋異性体1)を個々に脱保護して、対応するN-H生成物(696a)A型(異性体1)および(697a)B型(異性体1)を得た。

【0853】

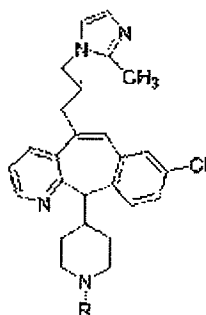
(実施例432~437)

実施例13とほぼ同じ様式で、化合物(696a)(異性体1)を適切なクロロホルメートまたはイソシアネートと反応させて、以下の表13で列挙した次の化合物を調製した。

【0854】

50

【化 3 6 5】



10

(表 1 3 : 2-メチルプロピルイミダゾール-5-置換架橋ヘッド二重結合類似物)
 【 0 8 5 5】
 【化 3 6 6-1】

実施例番号	R	化合物番号	物理的データ
432		698	MH+=519.1

20

【 0 8 5 6】
 【化 3 6 6-2】

433		699	MH+=577.1
434		700	MH+=570.1
435		701	MH+=585.1
436		702	
437		703	MH+=558.1

30

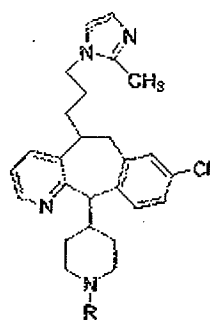
(実施例 4 3 8 ~ 4 4 2)

実施例 1 3 とほぼ同じ様式で、化合物 (6 9 7 a) (異性体 1) を適切なクロロホルメートまたはイソシアネートと反応させて、以下の表 1 4 で列挙した次の化合物を調製した。

40

【 0 8 5 7】

【化367】



10

(表14: 2-メチルプロピルイミダゾール-5-置換架橋ヘッド二重結合類似物)
【0858】

【化368-1】

実施例番号	R	化合物番号	物理的データ
438		704	MH+=521.1
439		705	MH+=579.1

20

【0859】

【化368-2】

440		706	MH+=572.1
441		707	MH+=587.1
442		708	MH+=560.1

30

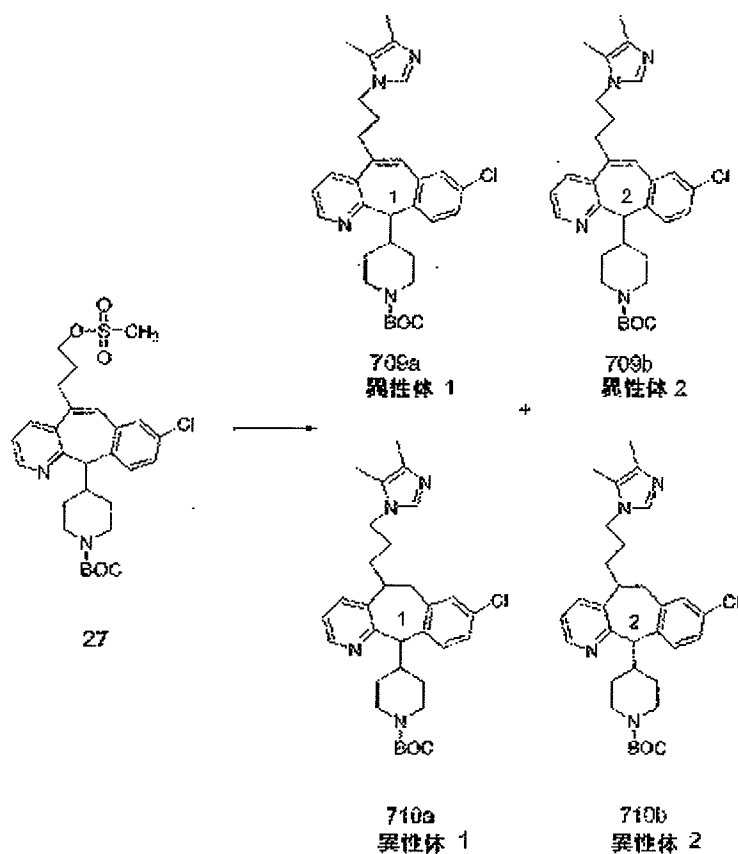
(調製実施例60)

(化合物(711a)、(711b)、(712a)および(712b))

(工程A: 化合物(709a)、(709b)、(710a)および(710b)の調製)

【0860】

【化369】



10

20

4, 5-ジメチルイミダゾール (1.08 g, 11.25 mmol) の無水DMF (35 mL) 攪拌溶液に、室温で、NaH (0.27 g, 11.2 mmol) を加え、そして10分間攪拌し、続いて、調製実施例4、工程Eから得た化合物 (27) (4.0 g, 7.32 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩攪拌した。この溶液に、4, 5-ジメチルイミダゾール (0.35 g, 3.65 mmol) およびNaH (0.088 g, 3.67 mmol) のDMF (5 mL) 溶液を加えた。得られた溶液を、80~90℃で、4時間加熱し、次いで、室温まで冷却し、続いて、EtOAc-H₂Oで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、50% EtOAc/50% ヘキサン~5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出する) で精製して、生成物化合物 (709) A型および化合物 (710) B型の混合物 (1.2 g, MH⁺ = 547.3) を得た。これらの生成物を、chiral ADカラムを使用する分取HPLC (これは、15% PA/85% ヘキサン/0.2% DEAで溶出する) でさらに精製して、4種の別々の化合物を分離した：

40

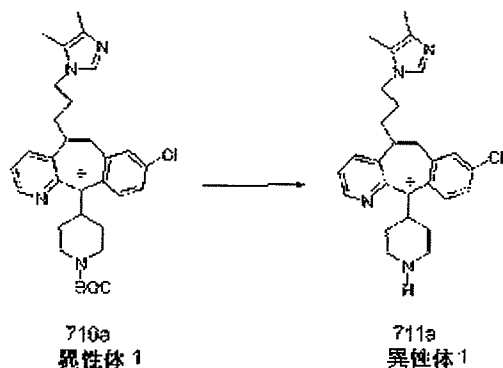
化合物 (709a) 異性体1、A型 (0.291 g, MH⁺ = 547.3)、化合物 (710a) 異性体1、B型 (0.305 g, MH⁺ = 549.3) および

化合物 (709b) 異性体2、A型 (0.280 g, MH⁺ = 547.3)、化合物 (710b) 異性体2、B型 (0.2 g, MH⁺ = 549.3)

(工程B: 化合物 (711a)、(711b)、(712a) および (712b) の調製)

【0861】

【化370】



10

化合物(710a)、異性体1 B型(0.245g、0.45mmol)の4N HCl/ジオキサン(2mL)溶液を、室温で、3時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで濃縮して、化合物(711a)異性体1、B型生成物(0.184g、収率98%)($MH^+ = 455.1$)を得た。

【0862】

化合物(711b)、(異性体2;B型):(712a)(異性体1;A型)および(712b)(異性体2;A型)は、全て、上記工程Bにて、化合物(711a)異性体1 B型と類似の様式で、調製した。

20

【0863】

(711b)(0.085g、収率75%)

(712a)(0.141g、収率75%)

(712b)(0.106g、収率59%)

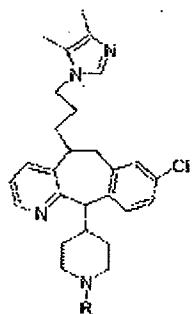
(実施例443~447)

実施例13で記述した手順に従って、化合物(711a)および(711b)を適切なクロロホルメートまたはイソシアネートと別々に反応させて、以下の表15で列挙した次の化合物を調製した。

【0864】

【化371】

30



40

(表15: 4, 5-ジメチルプロピルイミダゾール-5-置換架橋ヘッド単結合類似物)

【0865】

【化372-1】

実施例番号	R	化合物番号	物理的データ
443		713	MH+=575.1
444		714	MH+=575.1
445		715	MH+=593.2
446		716	MH+=593.2

10

【0866】

【化372-2】

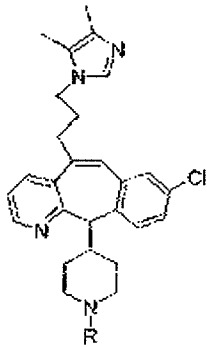
447		717	MH+=586.1
-----	--	-----	-----------

(実施例448~454)

実施例13で記述した手順に従って、化合物(712a)および(712b)を適切な 20
クロロホルメートまたはイソシアネートと別々に反応させて、以下の表16で列挙した次
の化合物を調製した。

【0867】

【化373】

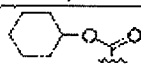
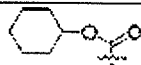
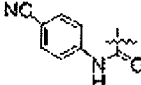
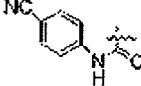
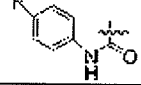



30

(表16: 4, 5-ジメチルプロピルイミダゾール-5-置換架橋ヘッド二重結合類
似物)

【0868】

【化374-1】

実施例番号	R	化合物番号	物理的データ
448		718	MH+=573.1
449		719	MH+=573.1
450		720	MH+=591.1
451		721	MH+=591.1
452		722	MH+=584.1
453		723	MH+=525.1

10

【0869】

【化374-2】

454		724	MH+=525.1
-----	---	-----	-----------

20

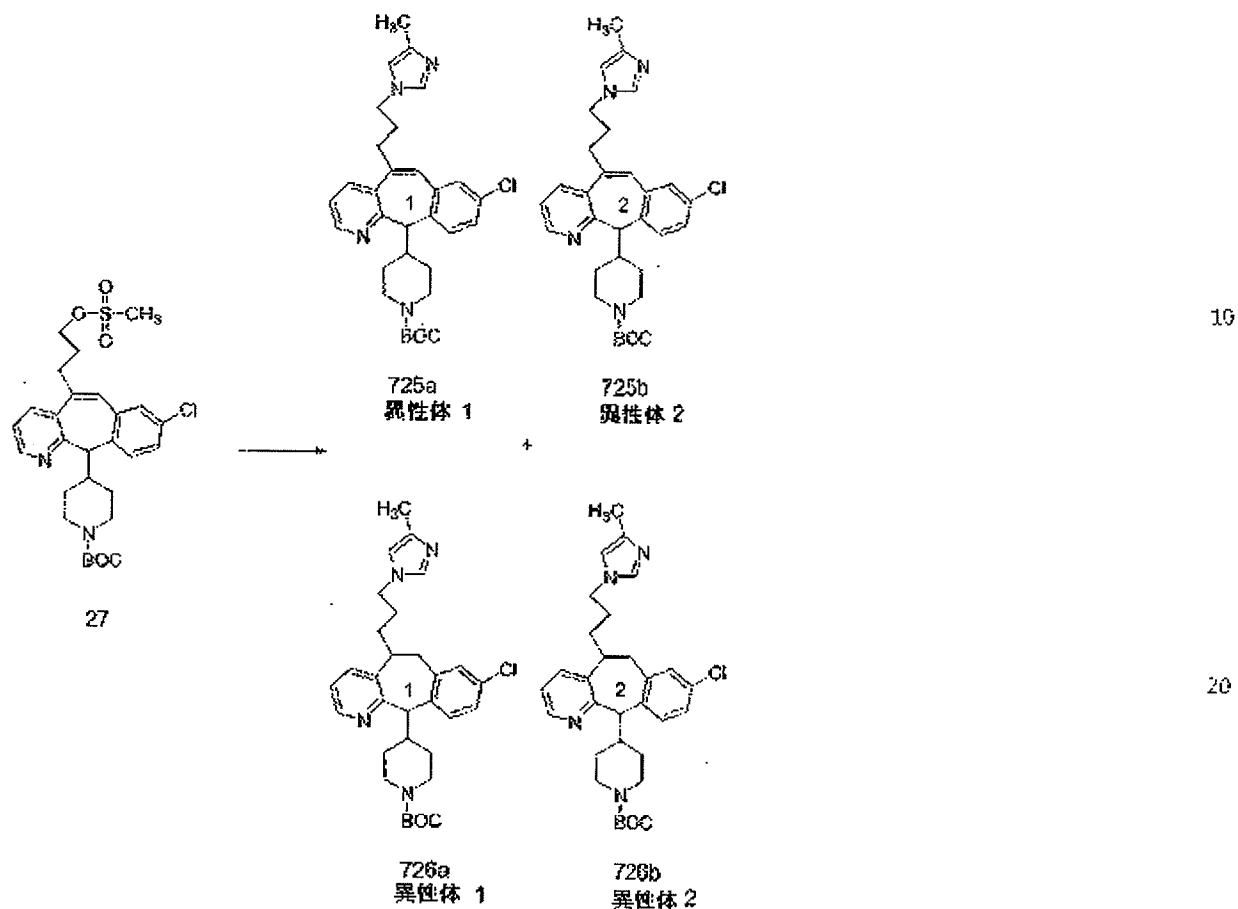
(調製実施例61)

(化合物(727a)、(727b)、(728a)および(728b)の調製)

(工程A:化合物(725a)、(725b)、(726a)および(726b)の調製)

【0870】

【化 3 7 5】



4, 5-ジメチルイミダゾールを4-メチルイミダゾールで置き換えて、上記調製実施例60、工程Aで記述した様式とほぼ同じ様式で、調製実施例4、工程Eから得た化合物(27)を反応させて、生成物として、4種の別々の化合物を得た。

30

【0871】

BOC誘導体

化合物(725a)異性体1、A型(0.69g、 $MH^+ = 533.1$)

化合物(725b)異性体2、A型(0.10g、 $MH^+ = 533.1$)

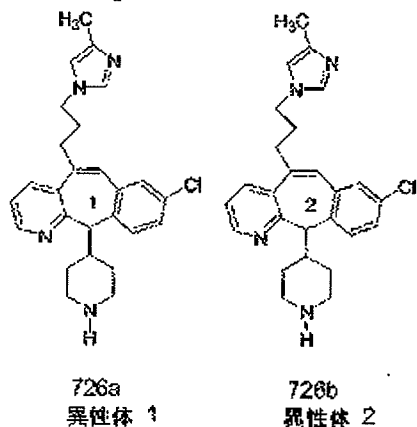
化合物(726a)異性体1、B型(0.35g、 $MH^+ = 535.1$)

化合物(726b)異性体2、B型、(0.22g、 $MH^+ = 535.1$)

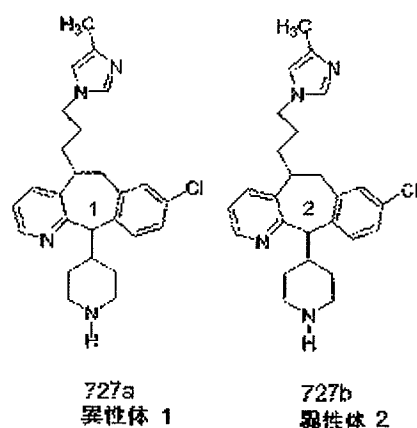
(工程B:化合物(727a)(727b)、(728a)、(728b)の調製)

【0872】

【化 3 7 6】



10



20

調製実施例 60、工程 B で記述した様式とほぼ同じ様式で、これらの -NH 誘導体を調製した：

化合物：

30

(727a) 異性体 1、B 型 (0.3 g、収率 100%、 $MH^+ = 435.1$)、

(727b) 異性体 2、B 型：

(728a) 異性体 1、A 型および

(728b) 異性体 2、A 型。

【0 8 7 3】

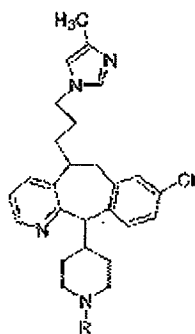
(実施例 455 ~ 459)

実施例 13 で記述した手順に従って、化合物 (727a) および (727b) を適切なクロロホルメートまたはイソシアネートと別々に反応させて、以下の表 17 で列挙した次の化合物を調製した。

【0 8 7 4】

40

【化377】



10

(表17: 4-メチルプロピルイミダゾール-5-置換架橋ヘッド単結合類似物)

【0875】

【化378】

実施例番号	R	化合物番号	物理的データ
455		729	MH+=561.1
456		730	MH+=581.1
457		731	MH+=572.1
458		732	MH+=560.1
459		733	MH+=513.1

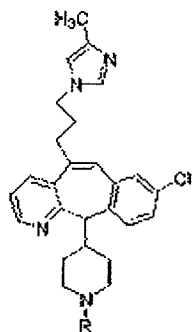
20

(実施例460~469)

実施例13で記述した手順に従って、化合物(728a)および(728b)を適切な 30
クロロホルメートまたはイソシアネートと別々に反応させて、以下の表18で列挙した次
の化合物を調製した。

【0876】

【化379】

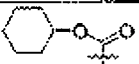
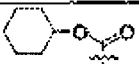



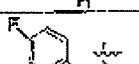


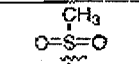


40

(表18: 4-メチルプロピルイミダゾール-5-置換架橋ヘッド二重結合類似物)

【0877】

【化380-1】


実施例番号	R	化合物番号	物理的データ
460		734	MH+=559.1
461		735	MH+=559.1
462		736	MH+=579.1
463		737	MH+=579.1
464		738	MH+=570.1
465		739	MH+=570.1
466		740	MH+=558.1
467		741	MH+=558.1
468		742	MH+=511.1

10

20

【0878】

【化380-2】

469		743	MH+=511.1
-----	---	-----	-----------

30

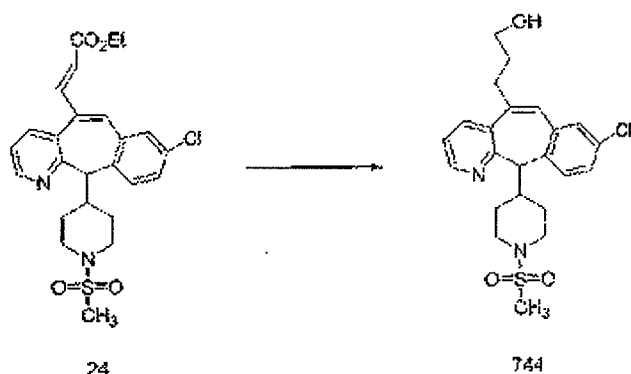
(実施例470)

(化合物(748)の調製)

(工程A:化合物(744)の調製)

【0879】

【化381】



40

調製実施例4、工程Dから調製した化合物(24)(4.0g、8.2mmol)の攪拌溶液に、窒素下にて、室温で、CuCl(0.7g、8.2mmol)を加えた。次いで、この溶液を0℃まで冷却し、続いて、NaBH₄(4.66g、123.2mmol) 50

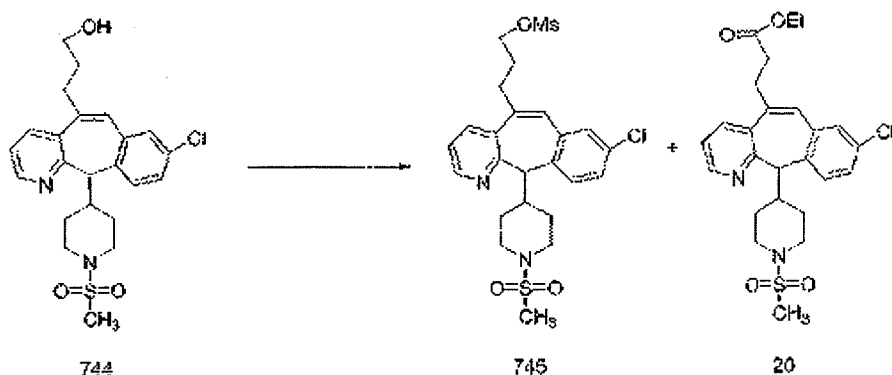
を少しずつ加えた。得られた溶液を、0℃で、6時間撹拌し、乾燥状態まで濃縮し、次いで、 CH_2Cl_2 -飽和 NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮し、そして順相シリカゲル200mLのカラムクロマトグラフィー（これは、20%EtOAc/ CH_2Cl_2 で溶出する）で精製して、化合物(744)（3.62g、収率99%、 $\text{MH}^+ = 447$ ）を得た。

【0880】

（工程B：化合物(745)および(20)の調製）

【0881】

【化382】



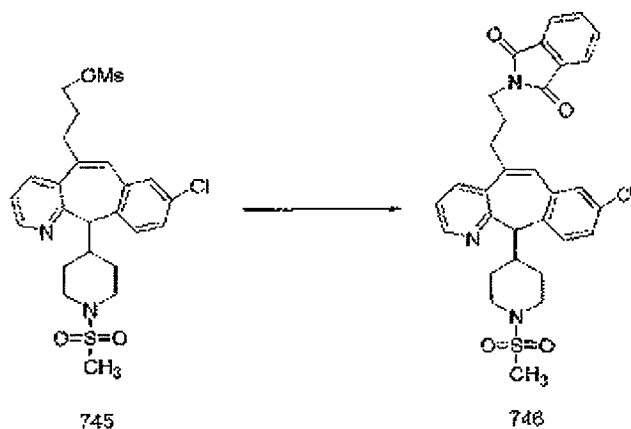
上記工程Aから得た化合物(744)（3.0g、5.7mmol）の CH_2Cl_2 （100mL）撹拌溶液に、窒素下にて、室温で、トリエチルアミン（2.4mL、17.1mmol）および塩化メタンスルホニル（0.98g、8.7mmol）を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩撹拌し、次いで、飽和 NaHCO_3 で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてBiotageカラムクロマトグラフィー（これは、30%EtOAc/70% CH_2Cl_2 で抽出する）で精製して、白色固形物として化合物(745)（1.19g、 $\text{MH}^+ = 525.1$ ）および化合物(20)（1.31g、 $\text{MH}^+ = 489.1$ ）を得た。

【0882】

（工程C：化合物(746)の調製）

【0883】

【化383】



上記工程Bから得た化合物(745)（2.17g、4.3mmol）のDMF（50mL）撹拌溶液に、窒素下にて、室温で、フタルイミドカリウム誘導体（1.20g、0.5mmol）を加えた。得られた溶液を、4時間にわたって、90℃まで加熱し、室温まで冷却し、乾燥状態まで濃縮し、そして CH_2Cl_2 -飽和 NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲル 50

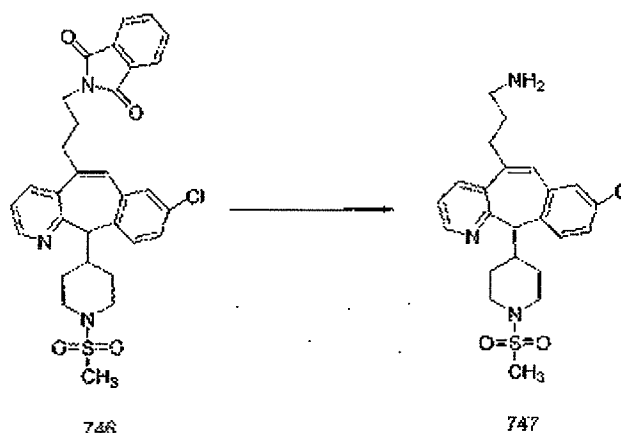
ルカラムクロマトグラフィー（これは、50%～70% EtOAc / ヘキサンで溶出する）で精製して、白色固形物（1.76 g、収率71%、 $MH^+ = 577.0$ ）として、化合物（746）を得た。

【0884】

（工程D：化合物（747）の調製）

【0885】

【化384】



10

20

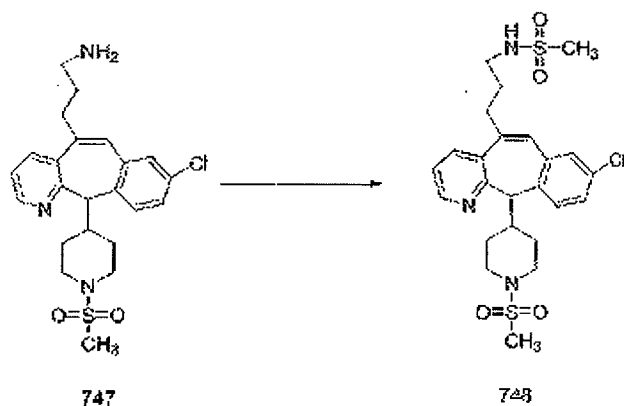
上記工程Cから得た化合物（746）（1.67 g、2.9 mmol）のEtOH（50 mL）撹拌溶液に、室温で、ヒドラジン—水和物（0.29 g、5.8 mmol）を加えた。得られた溶液を、4時間にわたって、還流状態まで加熱し、室温まで冷却し、乾燥状態まで濃縮し、そして $CH_2Cl_2-H_2O$ で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、白色固形物（1.23 g、収率95%、 $MH^+ = 446.1$ ）として、化合物（747）を得た。

【0886】

（工程E：化合物（748）の調製）

【0887】

【化385】



30

40

工程Dから得た化合物（747）（0.1 g、0.22 mmol）の CH_2Cl_2 （5 mL）撹拌溶液に、窒素下にて、室温で、TEA（0.06 mL、0.45 mmol）および塩化メタンスルホニル（0.038 g、0.34 mmol）を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩撹拌し、次いで、飽和 $NaHCO_3$ で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（これは、3% MeOH- NH_3 / CH_2Cl_2 で溶出する）で精製して、白色固形物（0.087 g、収率76%、 $MH^+ = 524.0$ ）として、化合物（748）を得た。

50

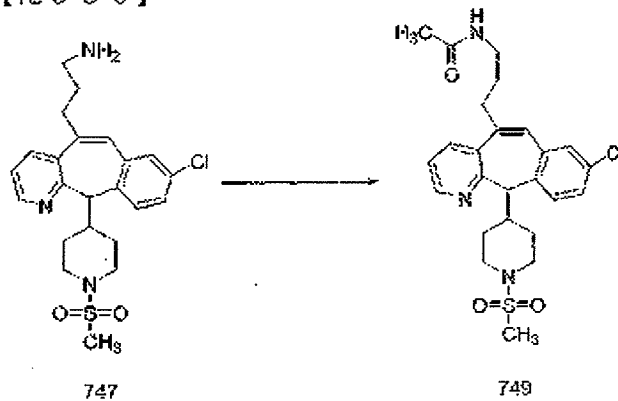
【0888】

(実施例471)

(化合物(749)の調製)

【0889】

【化386】



10

塩化アセチルで置き換えて、実施例470の工程Eとほぼ同じ様式で、上記実施例470、工程Dから得た化合物(747)を反応させて、化合物(749)を調製した(0.048g、収率45%、 $MH^+ = 488.2$)。

20

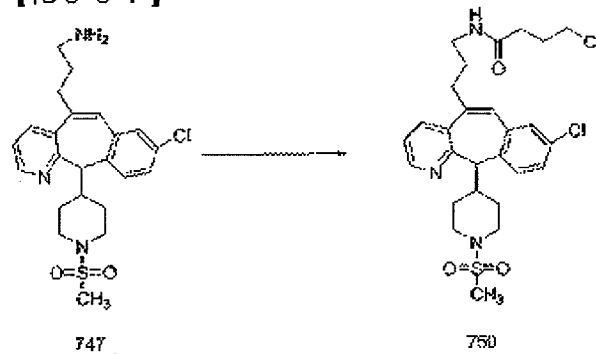
【0890】

(実施例472)

(工程A：化合物(750)の調製)

【0891】

【化387】



30

塩化4-クロロブチリル(ACROS)で置き換えて、実施例470の工程Eとほぼ同じ様式で、上記実施例470、工程Dから得た化合物(747)を反応させて、化合物(750)を調製した(0.67g、収率100%、 $MH^+ = 514.1$)。

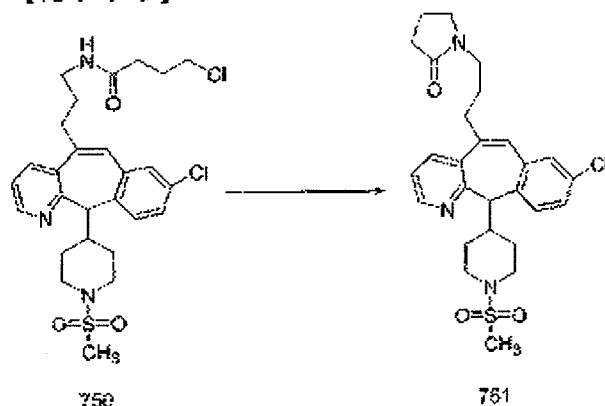
【0892】

(工程B：化合物(751)の調製)

40

【0893】

【化388】



10

工程Aから得た化合物(750)(0.575g、1.11mmol)のトルエン(15mL)攪拌溶液に、窒素下にて、室温で、 K_2CO_3 (0.55g、4.01mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、週末攪拌し、次いで、7時間にわたって、55℃まで加熱した。次いで、この溶液を室温まで冷却し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(これは、1.5%MeOH- NH_3 /98.5% CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、白色固形物(0.15g、収率26%、 $MH^+ = 524.1$)として、化合物(751)を得た。

20

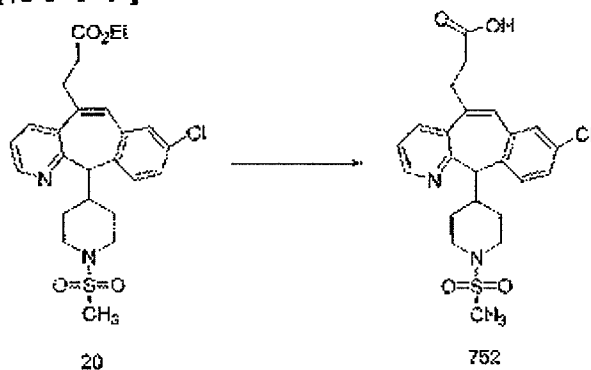
【0894】

(実施例473)

(工程A：化合物(752)の調製)

【0895】

【化389】



30

実施例470、工程Bから得た化合物(20)(0.67g、1.37mmol)のTHF(5mL)攪拌溶液に、1N NaOH溶液(6.9mL、6.88mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮した。次いで、この溶液を10%クエン酸で酸性化し、次いで、 CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡黄色生成物(0.33g、収率52%、 $MH^+ = 461.1$)として、化合物(752)を得た。

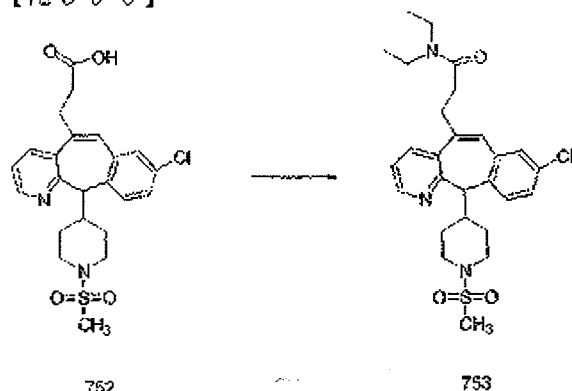
40

【0896】

(工程B：化合物(753)の調製)

【0897】

【化390】



10

上記工程Aから得た化合物(752)(0.1g、0.23mmol)の CH_2Cl_2 (5mL)攪拌溶液に、窒素下にて、室温で、塩化オキサリル(0.97g、7.62mmol)およびジエチルアミン(0.47g、6.43mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、1時間攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮した。次いで、その粗生成物をカラムクロマトグラフィー(これは、2%MeOH- NH_3 / 98% CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、白色固形物(0.051g、収率49.5%、 $\text{MH}^+ = 516.1$)として、化合物(753)を得た。

【0898】

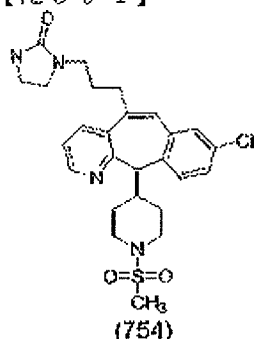
20

(実施例474)

(化合物(754)の調製)

【0899】

【化391】



30

2-イミダゾリドン(0.22g、2.0mmol)のDMF(10mL)攪拌溶液に、NaH(0.28g、2.0mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、1時間攪拌した。次いで、この溶液を、窒素下にて、室温で、調製実施例3、工程Cから得た化合物(22)(0.67g、1.3mmol)のDMF(20mL)溶液に加えた。得られた溶液を、2時間にわたって、90℃まで加熱し、乾燥状態まで濃縮し、次いで、 CH_2Cl_2 -飽和NaHCO₃で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮して、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、3%MeOH- NH_3 / 97% CH_2Cl_2 で溶出する)で精製して、淡黄色固形物(754)(0.17g、収率25%、 $\text{MH}^+ = 515.1$)を得た。

40

【0900】

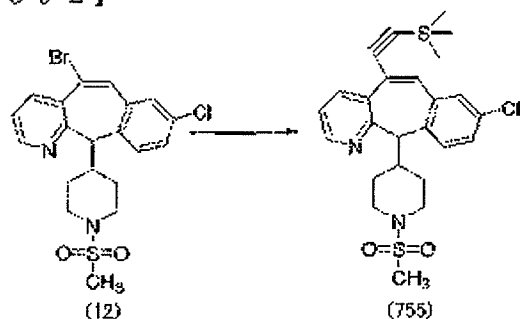
(実施例475)

(化合物(762)の調製)

(工程A：化合物(755)の調製)

【0901】

【化392】



19

調製実施例2、工程Bから得た化合物(12)(15.75g、0.336mmol)のDMF(200mL)攪拌溶液に、窒素下にて、室温で、トリメチルシリルアセタレン(12.14g、124mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(0.47g、0.67mmol)、Et₃N(13.1mL、94mmol)、CuI(0.89g、4.7mmol)およびNaI(1.53g、10mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌し、乾燥状態まで濃縮し、次いで、CH₂Cl₂-H₂Oで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、20%EtOAc/80%ヘキサンで溶出する)で精製して、生成物(755)(12.35g、M=485)を得た。

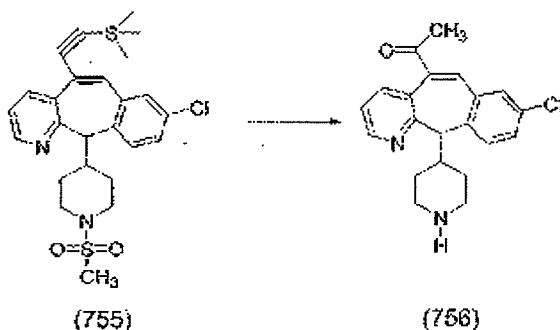
20

【0902】

(工程B：化合物(756)の調製)

【0903】

【化393】



30

上記工程Aから得た化合物(755)(4.48g、9.24mmol)の濃HCl(100mL)溶液を、一晚で、還流状態まで加熱した。次いで、この溶液を室温まで冷却し、そして50%NaOH溶液(w/w)で塩基性にし、次いで、CH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、白色固形物(756)(4.40g、収率100%、MH+=353.1)を得た。

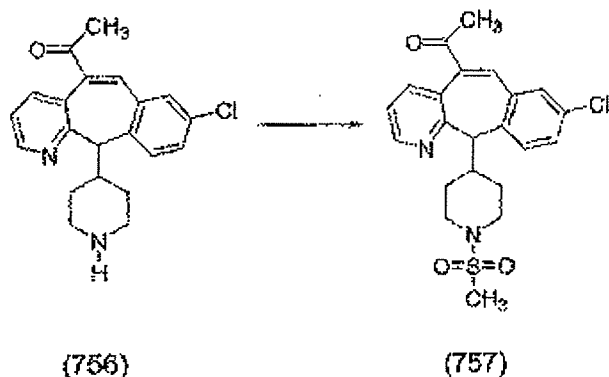
40

【0904】

(工程C：化合物(757)の調製)

【0905】

【化394】



19

工程Bから得た化合物(756) (3.15 g、8.93 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 攪拌溶液に、 Et_3N (2.5 mL、17.85 mmol) および塩化メタンスルホニル (0.51 g、4.46 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚攪拌した。次いで、この溶液を飽和 NaHCO_3 で洗浄し、その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、粗生成物 (4.31 g、収率100%、 $\text{MH}^+ = 431.1$) を得た。

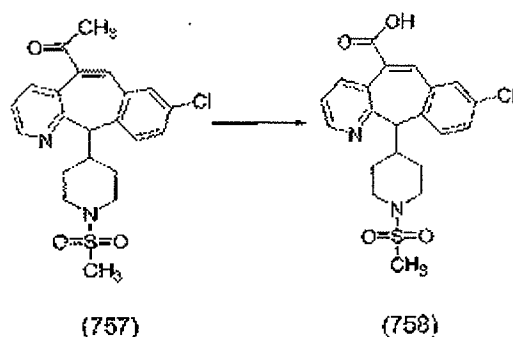
【0906】

(工程D：化合物(758)の調製)

20

【0907】

【化395】



30

工程Cから得た化合物(757) (3.84 g、8.91 mmol) の4% NaClO (150 mL) 溶液および45% NaOH 溶液 (15 mL) を、2時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、室温まで冷却し、続いて、飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液 (150 mL) を加えた。次いで、この溶液を $\text{pH} = 6.5$ に調節し、そして CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡黄色固形物 (3.31 g、収率86%、 $\text{MH}^+ = 433.1$) を得た。

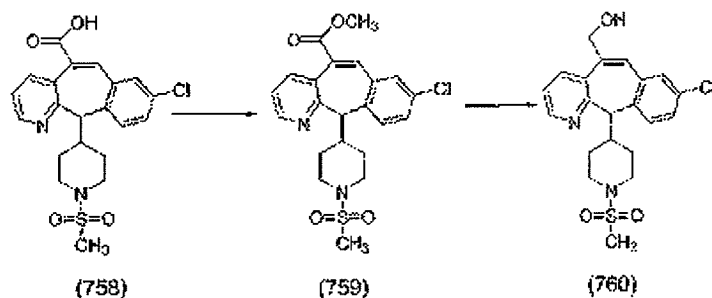
【0908】

(工程E：化合物(759)の調製)

40

【0909】

【化396】



10

工程Dから得た化合物(758)(3.31g、7.65mmol)のトルエン(80mL)およびMeOH(50mL)攪拌溶液に、窒素下にて、室温で、無色溶液が黄色溶液に変わるまで、0℃の(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中で2.0M)(3.4mL、68.8mmol)を加えた。得られた溶液を、0℃で、半時間攪拌し、そして乾燥状態まで濃縮して、粗生成物(759)を得た。

【0910】

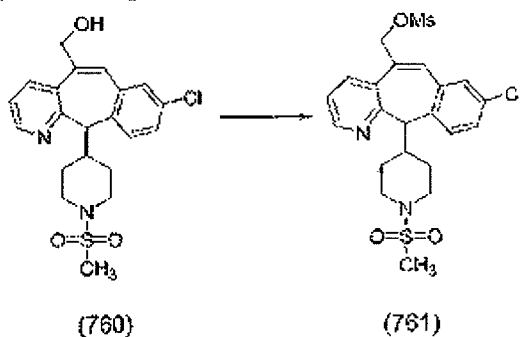
上から得た粗生成物(759)のTHF(30mL)攪拌冷却溶液に、0℃で、DIBAL(15.3mL、15.3mol)を加えた。得られた溶液を、0℃で、2時間攪拌し、続いて、10%クエン酸および1N NaOH溶液で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで濃縮して、淡黄色固形物(760)(2.90g、収率90%、MH⁺=419.1)を得た。

【0911】

(工程F：化合物(761)の調製)

【0912】

【化397】



30

上記工程Cとほぼ同じ様式で、化合物(760)を反応させて、化合物(761)を調製した。

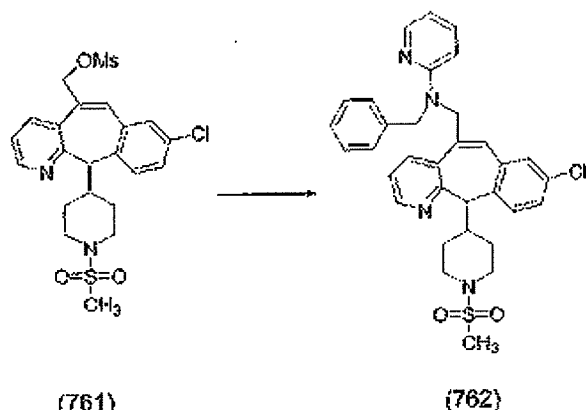
【0913】

(工程G：化合物(762)の調製)

【0914】

40

【化398】



10

2-ベンジルアミノピリジン (0.115 g、0.624 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、室温で、NaH (9.81 g、0.41 mmol) を加え、そして 0.5 時間攪拌した。工程 F から得たメシレート化合物 (0.2 g、0.41 mmol) の DMF (10 mL) 攪拌溶液に、窒素下にて、上記 2-ベンジルアミノピリジンの DMF 溶液を加えた。得られた溶液を、3 時間にわたって、90℃まで加熱し、乾燥状態まで濃縮し、続いて、CH₂Cl₂-飽和 NaHCO₃ で抽出し、次いで、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、5% MeOH-NH₃/CH₂Cl₂ で溶出する) で精製して、淡黄色固形物 (762) (0.03 g、収率 13%、MH⁺ = 585.1) を得た。

【0915】

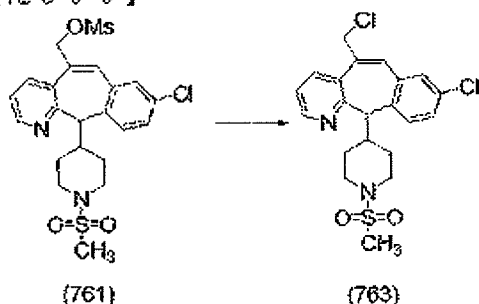
(実施例 476)

(化合物 (768) の調製)

(工程 A: 化合物 (763) の調製)

【0916】

【化399】



30

実施例 475、工程 E とほぼ同じ様式で、化合物 (763) を調製した。

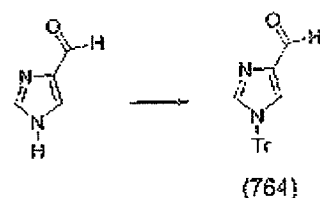
【0917】

(工程 B: 化合物 (764) の調製)

40

【0918】

【化400】



4 (5) -イミダゾールカルボキシアルデヒド (20.0 g、0.208 mmol) の 50

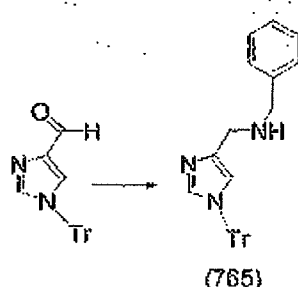
CH_2Cl_2 (200 mL) 撈拌溶液に、 Et_3N (29.0 mL、0.208 mmol) を加えた。次いで、この溶液を0℃で冷却し、続いて、0℃の塩化トリフェニルメチル (52.8 g、0.18 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚撈拌し、次いで、ブライン、水で洗浄し、そして乾燥状態まで濃縮して、白色固形物 (63.0 g、収率98%、 $\text{MH}^+ = 339.1$) を得た。

【0919】

(工程C：化合物(765)の調製)

【0920】

【化401】



10

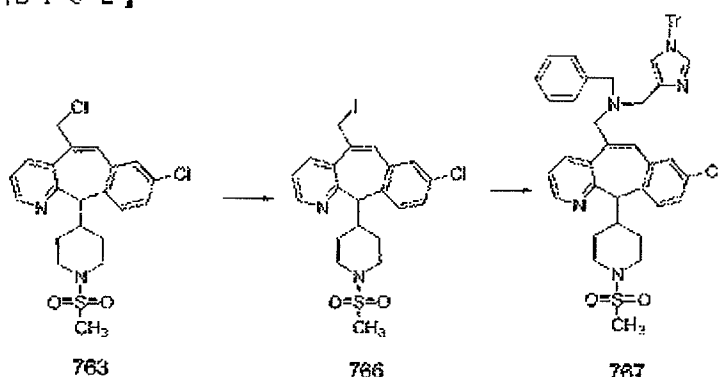
出発物質ベンジルアミン (0.99 g、8.87 mmol) の MeOH (50 mL) 撈拌溶液に、窒素下にて、室温で、酢酸ナトリウム (0.73 g、8.87 mmol)、3 Å モレキュラーシーブ (3.0 g) およびアルデヒド (3.0 g、8.87 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚撈拌し、続いて、 NaBH_4 (0.67 g、17.74 mmol) を加え、次いで、4時間撈拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、 CH_2Cl_2 - 1N NaOH で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、2% $\text{MeOH}-\text{NH}_3$ / 98% CH_2Cl_2 で溶出する) で精製して、淡黄色オイル (3.75 g、収率98%、 $\text{MH}^+ = 430.2$) を得た。

【0921】

(工程D：化合物(766)の調製)

【0922】

【化402】



40

工程Bから得た化合物(764) (0.41 g、1.14 mmol) の DMF (10 mL) 撈拌溶液に、窒素下にて、室温で、 NaH (0.02 g、0.84 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、1時間撈拌した。

【0923】

工程Aから得た化合物(763) (0.4 g、0.84 mmol) のアセトン (30 mL) 撈拌溶液に、窒素下にて、室温で、 NaI (0.12 g、0.84 mmol) を加えた。得られた溶液を、1時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、乾燥状態まで濃

50

縮して、化合物(766)を得た。粗化合物(766)に、DMF(10mL)、上で得た化合物(764)の溶液およびNaH(0.02g、0.84mmol)を加えた。得られた溶液を、一晩にわたって、90℃まで加熱し、次いで、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、2%MeOH-NH₃/98%CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、黄色固形物(0.23g、収率33%、MH⁺=830.4)として、化合物(767)を得た。

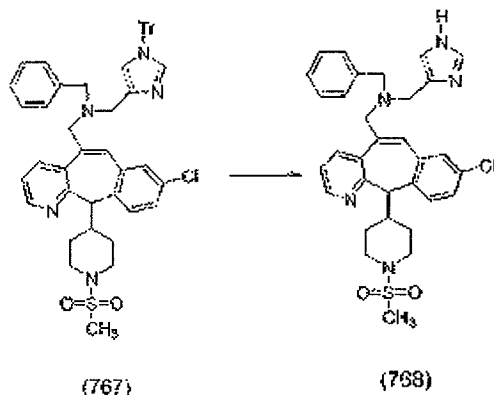
【0924】

(工程E:化合物(768)の調製)

【0925】

【化403】

19



20

工程Cから得た化合物(767)(0.238g、0.29mmol)のH₂O中の80%酢酸水溶液を、2時間にわたって、還流状態まで加熱し、次いで、乾燥状態まで濃縮し、続いて、CH₂Cl₂-1N NaOHで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、3%MeOH-NH₃/97%CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、白色固形物(0.10g、収率62%、M=588.2)を得た。

【0926】

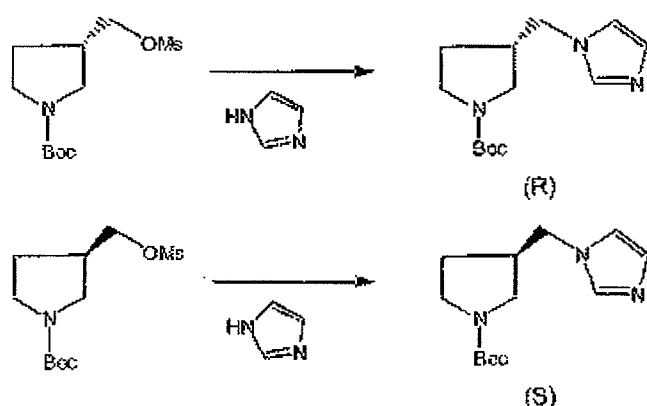
(調製実施例62)

30

(工程A:1N-tertブトキシカルボニル-3(R)および3(S)-(1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピロリジン)

【0927】

【化404】



40

3(R)-(3-メタンスルホニルメチル)ピロリジン(J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77)(0.993g、3.56mmole)を無水DMF(25mL)に溶解し、そしてナトリウムイミダゾール(0.6g、10mmole)を加えた。

50

その混合物を、60℃で、2時間加熱し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。その生成物をCH₂Cl₂で抽出し、そしてブラインで洗浄した。CH₂Cl₂抽出物を乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物(1.1409g、100%)を得た。

【0928】

【化404A】

ESMS: FABMS (M+1) = 252; δ_H (CDCl₃) 1.45 (s, 9H), 1.5-1.7 (m, 1H), 1.9-2.1 (m, 1H), 2.5-2.7 (m, 1H), 3.0-3.2 (m, 1H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.9 (dd, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.45 (s, 1H)

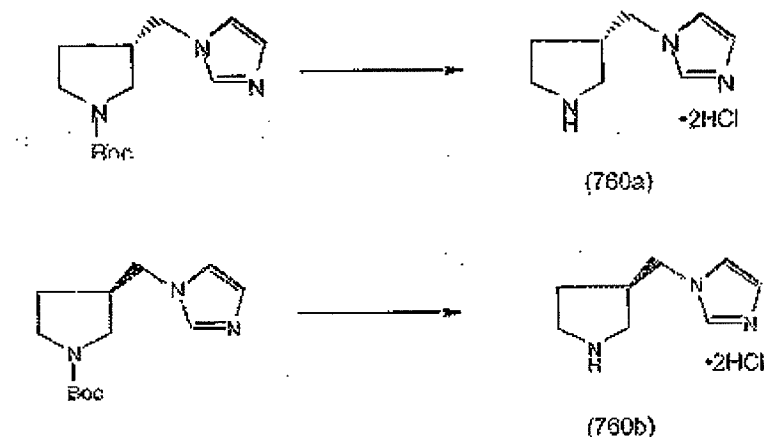
類似の様式で、3(S)-(3-メタンスルホニルメチル)ピロリジン(0.993g、3.56mmole)から(S)異性体を調製し、表題化合物(1.1409g、100%)を得た。

【0929】

(工程B: 3(R)および3(S)-(1H-イミダゾール-1-イル)メチルピロリジン)

【0930】

【化405】



20

30

工程Aから得た表題化合物(0.48g、1.91mmole)を、ジオキサン(10mL)中の4N HCl中にて、2時間攪拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物を得、これを使用して、この三環式酸とカップリングさせた。

【0931】

類似の様式で、(S)異性体を調製した。

【0932】

(実施例477)

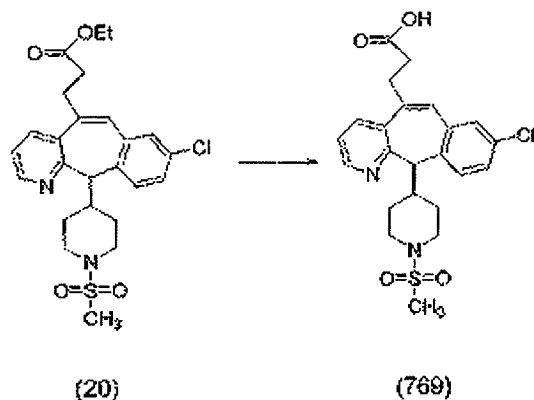
(化合物(771)の調製)

(工程A: 化合物(769)の調製)

【0933】

40

【化406】



19

調製実施例3、工程Bから得た化合物(20)(4.86g、9.94mmol)のEtOH(100mL)撹拌溶液に、1N LiOH(80mL)を加えた。次いで、得られた溶液を、室温で、一晚撹拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、CH₂Cl₂に溶解した。次いで、この溶液を、1N HClで、pH=6.5~7に調節した。次いで、その水層を分離し、そして乾燥状態まで濃縮し、次いで、THFに溶解して、そのリチウム塩(4.86g、収率100%、M+Li=467.1)を得た。

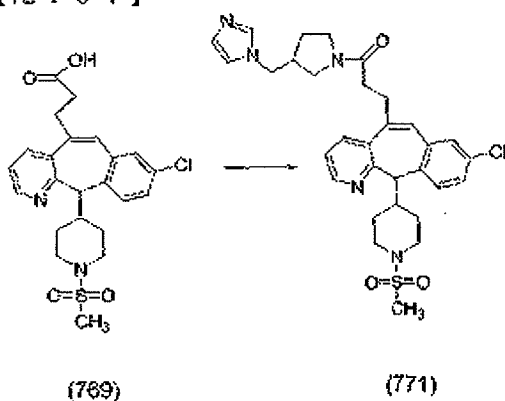
20

【0934】

(工程B：化合物(771)の調製)

【0935】

【化407】



30

上記工程Aから得た化合物(769)(0.38g、0.84mmol)のDMF(10mL)撹拌溶液に、窒素下にて、室温で、調製実施例62から得た化合物(770)(0.163g、1.09mmol)、ベンゾトリアゾール-N-オキシトリス(ジメチル-アミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(0.44g、1.01mmol)およびEt₃N(0.5mL、3.36mmol)を加えた。得られた溶液を、室温で、一晚撹拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、CH₂Cl₂-10%クエン酸で抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和NaHCO₃、プラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(これは、3%MeOH-NH₃/CH₂Cl₂で溶出する)で精製して、淡黄色固形物(0.12g、M=594.2)を得た。

40

【0936】

(調製実施例63)

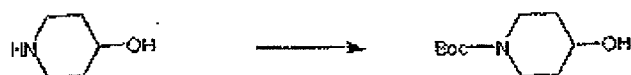
(化合物(772))

(工程A：1N-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピペラジン)

【0937】

50

【化408】



4-ヒドロキシ-ピペリジン (2 g、19.78 mmol) およびトリエチルアミン (4.16 mL、29.67 mmol) の CH_2Cl_2 (20 mL) 溶液に、ジ-tert-ブチルジカルボネート (5.18 g、23.72 mmol) を加え、そして室温で、16時間撹拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして蒸発させて、表題化合物 (3.95 g、99%) を得た。FABMS ($M+1$) = 202。

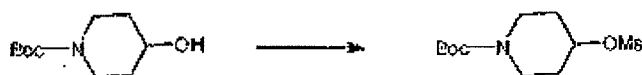
19

【0938】

(工程B: 1N-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシ-ピペリジン)

【0939】

【化409】



上記工程Aから得た表題化合物 (3.5 g、17.39 mmol) およびトリエチルアミン (4.85 mL、34.79 mmol) を CH_2Cl_2 (30 mL) に溶解し、その混合物を、窒素下にて、0℃で、撹拌した。塩化メタンスルホン (1.62 mL、20.88 mmol) を加え、その溶液を、室温で、2時間撹拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、そして飽和炭酸水素ナトリウム、水で洗浄し、乾燥し (MgSO_4)、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物 (4.68 g、96.4%) を得た。ESMS: m/z = 280 (MH^+)。

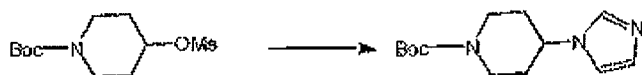
20

【0940】

(工程C: 1N-tert-ブトキシカルボニル-4-(1H-イミダゾール-1-イル)-ピペリジン)

【0941】

【化410】



30

工程Bから得た表題化合物 (4.0 g、14.32 mmol) のDMF (120 mL) 溶液を、窒素雰囲気下にて、NaH (0.52 g、21.66 mmol) およびイミダゾール (1.46 g、21.47 mmol) のDMF (20 mL) 溶液に加えた。その混合物を、60℃で、16時間撹拌した。DMFを、減圧中で蒸発させた。得られた粗生成物を CH_2Cl_2 で抽出し、その抽出物を、水およびブラインで連続的に洗浄し、その CH_2Cl_2 を蒸発させると、表題残留物が残り、これを、シリカゲルクロマトグラフィー (これは、溶離液として、3% (メタノール中の10%濃 NH_4OH) - CH_2Cl_2 を使用する) にかけて、表題化合物 (0.94 g、26%) を得た。

40

【0942】

【化410A】

FABMS ($M+1$) = 252; D_H (CDCl_3) 1.4

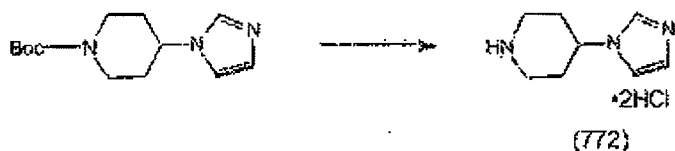
(s, 9H), 1.6-1.8 (m, 2H), 2.0 (dd, 2H), 2.8 (dt, 2H), 4.05 (m, 1H), 4.2 m, 2H), 6.9 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.65 (s, 1H).

(工程D: 4-(1H-イミダゾール-1-イル)-ピペリジン)

【0943】

50

【化411】



工程Cから得た表題化合物 (0.21 g、0.836 mmol) を、ジオキサン (5 mL) 中の 4 N HCl 中で、2 時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物 (772) を得、これを、この三環式化合物とカップリングするのに使用した。

【0944】

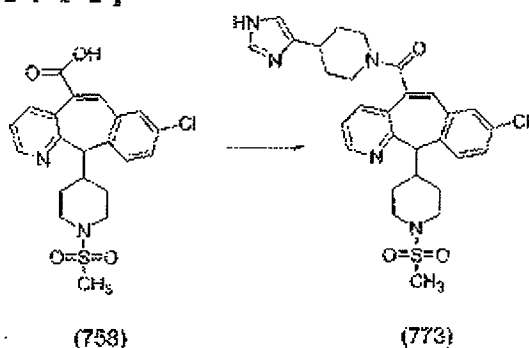
19

(実施例478)

(化合物(773)の調製)

【0945】

【化412】



20

実施例475の工程Dから得た化合物(758) (0.2 g、0.46 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 撹拌溶液に、窒素下にて、室温で、調製実施例63、工程Dから得た化合物(772) (0.19 g、0.55 mmol)、ベンゾトリアゾール-N-オキシートリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.25 g、0.55 mmol) および Et₃N (0.3 mL、1.85 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、一晩撹拌し、そして乾燥状態まで濃縮し、続いて、 CH_2Cl_2 -10%クエン酸で抽出した。次いで、合わせた有機層を飽和 NaHCO_3 、プラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、3% $\text{MeOH}-\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出する) で精製して、白色固形物(773) (0.013 g、収率5%、 $M=566.2$)を得た。

30

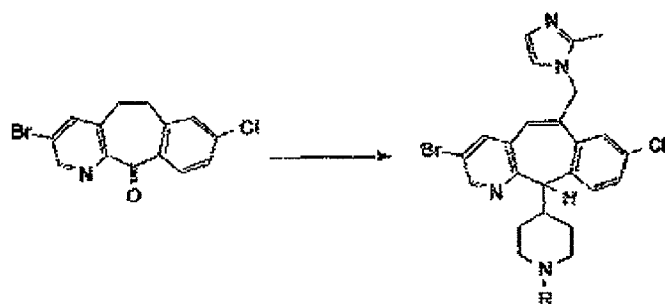
【0946】

(実施例479)

(化合物(774~777)の調製)

【0947】

【化 4 1 3】



10

R = N-BOC

(774) (エナンチオマー-1), (M+1 = 584)

(775) (エナンチオマー-2) (M+1 = 584)

R = H

(776) (エナンチオマー-1)

(777) (エナンチオマー-2)

調製実施例 23 および実施例 91 と本質的に同じ様式で、3-ブロモ-8-クロロアザ
 ケトン (米国特許第 5,977,128 号、調製実施例 11、工程 A、(1999)) を
 反応させて、N-BOC 誘導体 (774) および (775) を得た。次いで、調製実施例 20
 19、工程 D と本質的に同じ様式で、化合物 (774) および (775) を反応させて、
 エナンチオマー (776) および (777) を得た。

【0948】

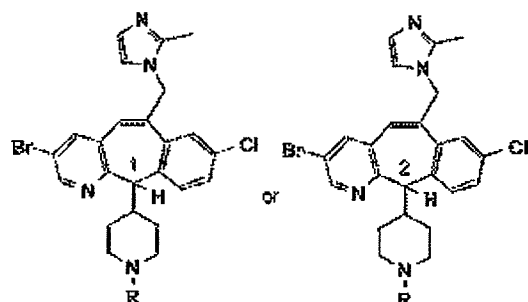
(実施例 480)

(化合物 (778) および (779) の調製)

実施例 (420) および (421) と本質的に同じ様式で、化合物 (778) および (779) を調製した。

【0949】

【化 4 1 4】



化合物番号	R=	エナンチオマー	FABMS(M+1)
778		1	628
779		2	628

10 物理的データ

(778): $^1\text{H-NMR}$ (Varian 400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ =8.564 (1H, d, J =2 Hz), 7.704 (1H, d, J =2 Hz), 7.524 (1H, d, J =2 Hz), 7.51-7.37 (5H, m), 7.305 (1H, s), 7.267 (1H, s), 6.870 (1H, s), 6.867 (1H, s), 6.579 (1H, s), 5.282 (1H, d, J =16 Hz), 5.031 (1H, d, J =17 Hz), 4.576 (1H, s), 3.176 (4H, br ddd, J =6, 14 and 58 Hz), 2.485 (3H, s), 1.950 (4H, dd, J =6 and 9 Hz); MS (m/e) 630 ($M+H$), 340, 327, 293, 263, 249; HRMS (Jeol JMS-HX110A) 計算値 $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{BrClN}_7\text{O}$ 628.1227 ($M+1$), 実測値 628.1229.

15

(実施例 4 8 1)

(化合物 (7 8 0) および (7 8 1) の調製)

実施例 7 0 と本質的に同じ様式で、化合物 (7 8 0) および (7 8 1) を調製した。

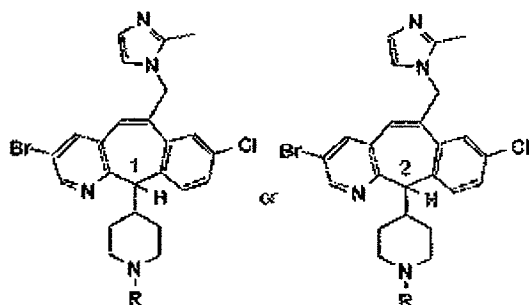
【0 9 5 0】

10

20

30

【化 4 1 5】



19

化合物番号	R=	エナンチオマー	FABMS(M+1)
780		1	362
781		2	362

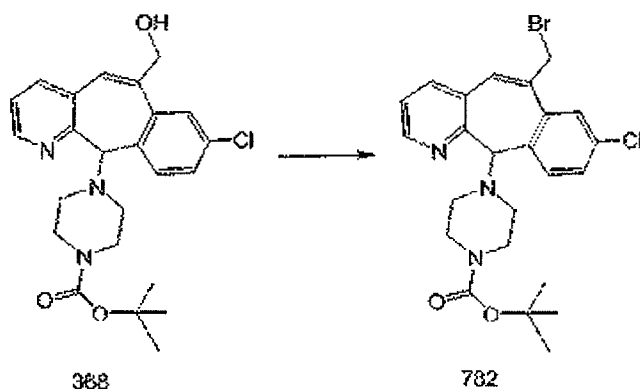
(調製実施例 6 4)

(工程 A : 化合物 (7 8 2))

20

【0 9 5 1】

【化 4 1 6】



30

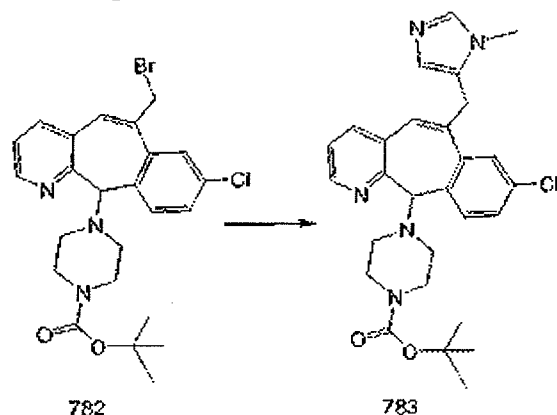
調製実施例 4 2、工程 C から得た化合物 (3 6 8) (2.34 g、5.29 mmol) を、0℃で、CH₂Cl₂ (25 mL) に溶解した。PPh₃ (1.66 g、6.34 mmol) および NBS (1.03 g、5.82 mmol) を加えた。90 分後、その反応物を CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、そして MgSO₄ で乾燥した。その粗生成物をシリカゲルカラム (4 : 1 のヘキサン / EtOAc 40
c ~ 2 : 1) で精製して、淡黄色固形物として、1.8 g の化合物 (7 8 2) を得た。MS M+1 504。

【0 9 5 2】

(工程 B : 化合物 (7 8 3))

【0 9 5 3】

【化417】



10

5-ヨード-1*N*-メチルイミダゾール (455 mg、2.18 mmol) を、室温で、THF (10 mL) に溶解した。EtMgBr (2.4 mL、THF 中で 1.0 M) を滴下した。30 分後、その反応混合物を 0℃ まで冷却した。次いで、CuCN (175 mg、1.96 mmol) および LiCl (166 mg、3.9 mmol) の 10 mL THF 溶液を加えた。10 分後、上記工程 A から得た化合物 (782) (989 mg、1.96 mmol、10 mL THF 中) を加えた。その反応物を一晩攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液を加えて、この反応をクエンチした。得られた乳濁液を焼結漏斗で濾過し、その濾液を EtOAc で 2 回抽出した。その有機層を NaHCO₃ 溶液およびブラインで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そしてインピボで蒸発させた。得られた粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、1:1 のヘキサン/EtOAc に次いで、10:1 の CH₂Cl₂/MeOH を使用する) にかけて、330 mg の表題生成物を得た。MS M+1 = 506。このエナンチオマーをキラル AD カラムで分離した。

20

【0954】

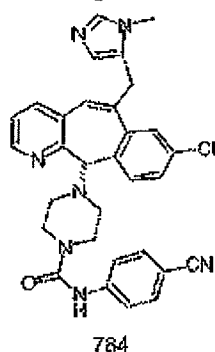
(実施例 482)

(化合物 (784) の調製)

【0955】

【化418】

30



40

上記調製実施例 64、工程 B から得た化合物 (783) (40 mg) を、室温で、CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解し、続いて、TFA (0.5 mL) を加えた。2 時間後、インピボで溶媒を蒸発させ、そして PhCH₃ と共に 2 回蒸発させた。次いで、その粗混合物を CH₂Cl₂ (4 mL) に溶解し、その溶液が PH 紙により塩基性になるまで、Et₃N を滴下した。イソシアン酸 4-シアノフェニル (14 mg) を加えた。5 分後、この反応混合物を、インピボで、乾燥状態まで蒸発させた。次いで、その粗製物質を、分取 TLC プレート (10:1 の CH₂Cl₂/MeOH) を使用して精製して、白色固形物として、23 mg の化合物 (784) を得た。MS M+1 = 550。

【0956】

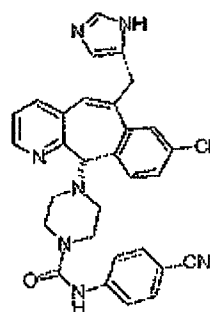
(実施例 (483))

50

(化合物(785)の調製)

【0957】

【化419】



785

19

5-ヨード-1N-メチルイミダゾールを4-ヨード-1-トリチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例64および実施例482と本質的に同じ様式に従って、化合物(785)を調製した。

【0958】

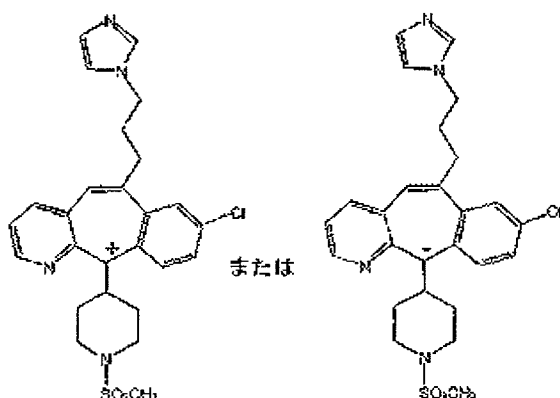
(化合物484)

(化合物(786)および(787)の調製)

20

【0959】

【化420】



786

787

30

ケトン(9)および(10)を調製実施例2、工程Dから得たケトン(15)および(16)で置き換えて、調製実施例7と本質的に同じ手順に従って、化合物(786)および(787)を調製した。

【0960】

化合物(786) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{25} = +15.3$;

化合物(787) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{25} = -13.4$ 。

40

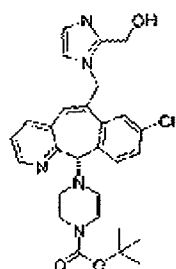
【0961】

(実施例485)

(化合物(788)の調製)

【0962】

【化 4 2 1】



19

化合物 (281) を化合物 (365) で置き換え、そして 1-メチルイミダゾールを 2-ヒドロキシメチルイミダゾールで置き換えたこと以外は、調製実施例 33、工程 E~H と本質的に同じ手順に従って、化合物 (788) を調製した。

【0963】

【化 4 2 2】

(788). $^1\text{H-NMR}$ (Varian 400 MHz, CDCl_3 , ppm): $\delta=8.5$ (1H, dd), 7.34 (1H, s), 7.59 (1H, d), 7.4 (2H, m), 7.25 (2H, m), 7.04 (1H, s), 6.9 (1H, s), 6.6 (1H, s), 5.37 (2H, dd), 4.8 (2H, dd), 4.6 (1H, s), 3.2 (5H, br s), 2.0 (2H, br s), 1.9 (2H, br s), 1.4 (9H, s).

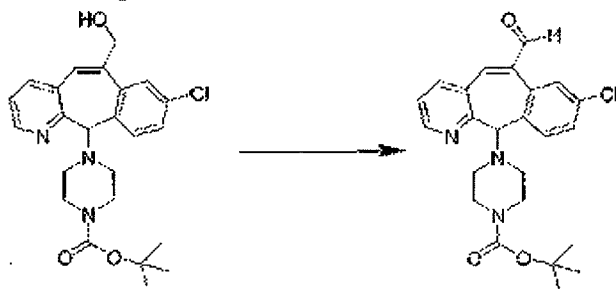
20

(調製実施例 65)

(工程 A: 化合物 (789))

【0964】

【化 4 2 3】



30

アルコール (3.8 g, 8.6 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 溶液に、窒素下にて、 MnO_2 (40 g) を加えた。得られた溶液を、室温で、4 日間攪拌した。次いで、その混合物を、溶離液として酢酸エチル (500 mL) を使って、セライト (Celite) のパッドで濾過した。その濾液を濃縮して、黄色液体 (4.0 g, MH^+ 440.1) を得た。その粗製物質を、HPLC (これは、20% IPA/80% ヘキサン/0.2% DEA で溶離するキラル AD カラムを使用する) により、その純粋異性体に分離した (異性体 1, 810 mg; 異性体 2, 806 mg)。

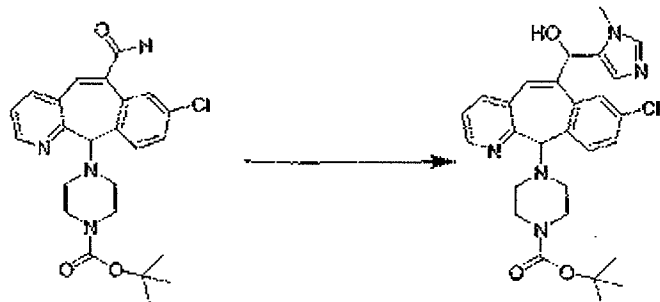
40

【0965】

(工程 B: 化合物 (790))

【0966】

【化424】



19

5-ヨード-1*N*-メチルイミダゾール (312 mg、1.5 mmol、調製実施例64の工程E) から調製したイミダゾールグリニャールの溶液に、アルデヒド (791) (380 mg、0.86 mmol) の CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液を加えた。室温で一晩攪拌した後、その混合物を、1時間にわたって、40℃まで加熱した。再度室温まで冷却した後、飽和 NH_4Cl を加えて、その反応をクエンチした。その有機層を乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。次いで、その残留物をシリカゲルカラム (CH_2Cl_2 中の2%~10% MeOH) で精製して、褐色油状物 (207 mg、収率46%、 $\text{MH}^+ = 522.1$) として、その生成物を得た。次いで、これらのジアステレオマーを、HPLC (これは、20% IPA/80%ヘキサン/0.2% DEAで溶出するキラルADカラムを使用する) により分離した。

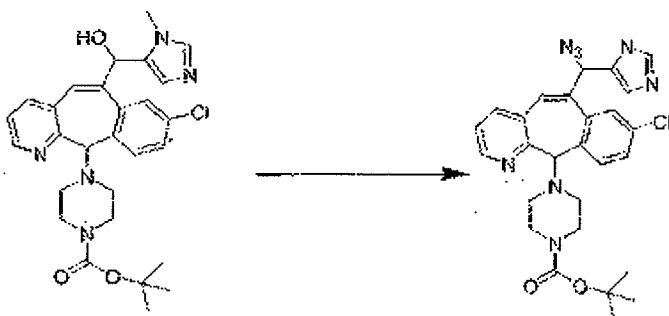
20

【0967】

(工程C：化合物 (791))

【0968】

【化425】



30

(790) (200 mg、0.38 mmol) の THF 溶液 (5 mL) に、室温で、DPPA (210 mg、0.76 mmol) を加え、続いて、DBU (120 mg、0.76 mmol) を加えた。その混合物を一晩攪拌し、次いで、酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水で2回洗浄し、そしてブラインで1回洗浄した。その有機層を乾燥し、そして溶媒を蒸発させた。その残留物を分取TLC (0.2% NH_3 と共に CH_2Cl_2 中の10% MeOH) で精製して、生成物 (791) (102.8 mg、 $\text{MH}^+ 547.1$) を得た。出発物質 (790) (58 mg) もまた回収した。(791) のジアステレオマーをキラルADカラムで分離した。

40

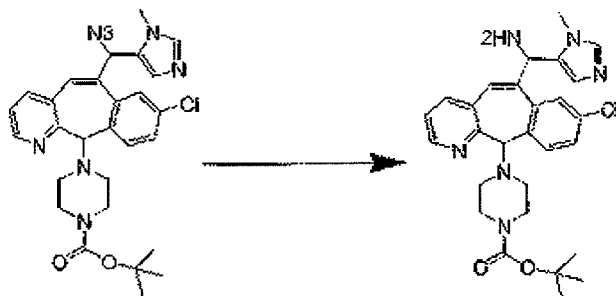
【0969】

(実施例486)

(化合物 (792) の調製)

【0970】

【化426】



10

(791) (48 mg, 0.09 mmol) の湿潤 THF 溶液 (3 mL) に、室温で、 PPh_3 (32 mg, 0.12 mmol) を加えた。一晩攪拌した後、この反応混合物を濃縮し、その残留物を分取 TLC (0.2% NH_3 と共に CH_2Cl_2 中の 10% MeOH) で精製して、白色固形物 (24.3 mg) を得た。次いで、この白色固形物を THF / H_2O (5 mL / 0.5 mL) に再溶解し、その混合物を、一晩で、還流状態まで加熱した。次いで、この反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。その有機層を乾燥し、そして濃縮した。その残留物を分取 TLC (0.2% NH_3 と共に CH_2Cl_2 中の 5% MeOH) で精製して、黄色固形物 (792) (8.3 mg, MH^+ 521.1) を得た。

20

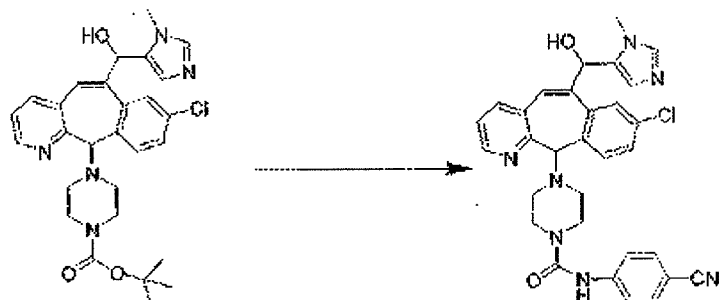
【0971】

(実施例 487)

(化合物 (793) の調製)

【0972】

【化427】



30

実施例 482 で記述した手順とほぼ同じ手順に従って、化合物 (790) を化合物 (793) に変換した。MSM⁺ 566.1。

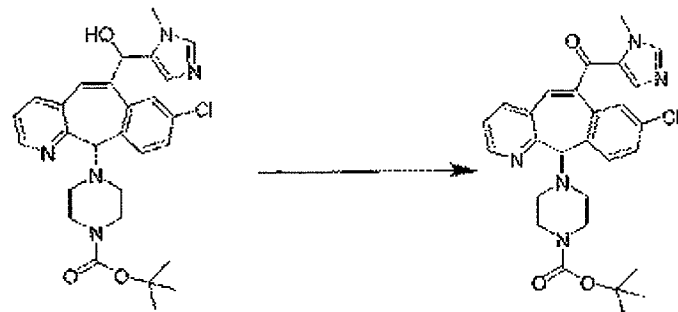
【0973】

(実施例 488)

(化合物 (794) の調製)

【0974】

【化428】



40

50

調製実施例 65、工程 A で記述した手順とほぼ同じ手順に従って、化合物 (790) を化合物 (794) に変換した。MSM⁺ 520.1。

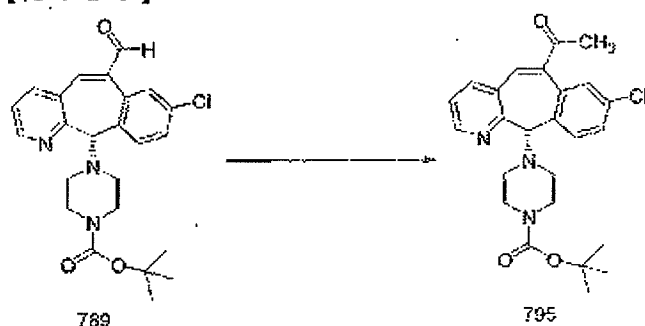
【0975】

(実施例 489)

(工程 A: 化合物 (795))

【0976】

【化 429】



10

調製実施例 65、工程 A から得たアルデヒド (789) (150 mg、0.34 mmol) を THF (6 mL) に溶解した。この溶液に、MeMgBr (0.3 mL、Et₂O 中で 3.0 M) を滴下した。室温で 4 時間撹拌した後、その反応混合物を飽和 NH₄Cl 20 溶液でクエンチし、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、そして濃縮して、黄色固形物 (150 mg) を得た。次いで、その粗生成物を CH₂Cl₂ (5 mL) に溶解した。この溶液に、Dess-Martin パーヨージナン (210 mg) および水 1 滴を加えた。1 時間後、Na₂S₂O₃ 水溶液 (4 mL、10%) を加えた。その混合物を 10 分間撹拌し、そして CH₂Cl₂ で抽出した。その有機層を NaHCO₃ で洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。その粗製物質を分取 TLC プレート (CH₂Cl₂ 中の 5% メタノール) を使用して精製して、黄色固形物 (70 mg) として、メチルケトン生成物を得た。

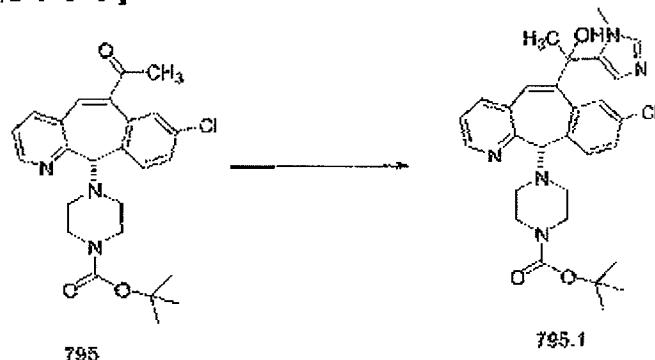
【0977】

(工程 B: 化合物 (795.1))

30

【0978】

【化 430】



40

5-ヨード-1-N-メチルイミダゾールから調製したイミダゾールグリニャール (62 4 mg、3 mmol; THF の代わりに溶媒として ClCH₂CH₂Cl を使用した調製 50 実施例 64、工程 B を参照) の溶液に、メチルケトン (795) の ClCH₂CH₂Cl (6 mL) 溶液 (272 mg、0.6 mmol) を加えた。その混合物を、1.5 時間にわたって、60℃まで加熱した。室温まで冷却した後、飽和 NH₄Cl 溶液を加えて、この反応をクエンチした。その有機層を乾燥し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。次いで、その残留物をシリカゲルカラム (CH₂Cl₂ 中で 2%~10% の MeOH) で精製して、褐色固形物 (63 mg、10:1 のジアステレオマー選択性、MH⁺ = 536.1) と

して、生成物（795.1）を得た。主要なジアステレオマー：

【0979】

【化431】

(CDCl₃, 300 MHz) 8.47 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (s, 1H),

7.34 (d, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.51 (s, 1H),

3.84 (s, 3H), 3.24 (br s, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.41 (s,

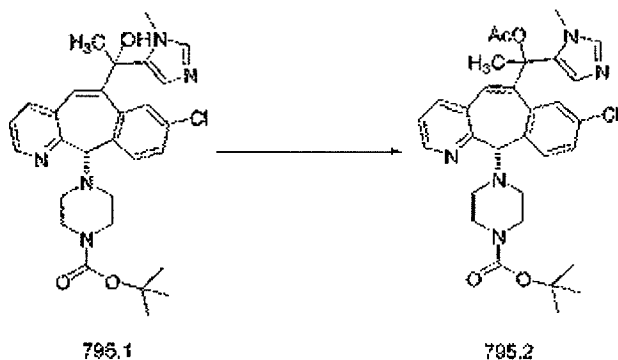
9H).

(工程C：化合物（795.2）)

10

【0980】

【化432】



20

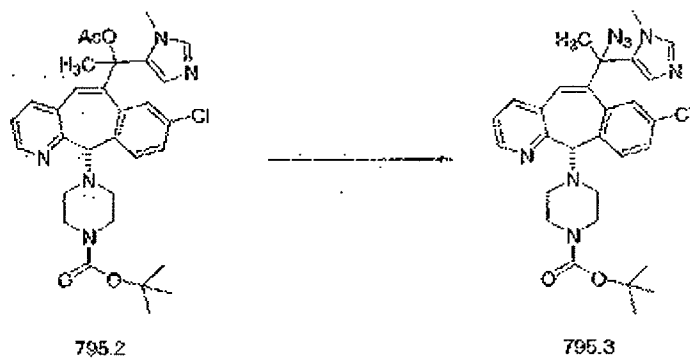
化合物（795.1）は、1当量の無水酢酸および2当量のピリジンと反応させることにより、アセート化合物（795.2）に変換できる。

【0981】

(工程D：化合物（795.3）)

【0982】

【化433】



30

化合物（795.2）は、1.5当量のNaN₃、15-クラウン-5および触媒量のPd(dba)₂/PPh₃と反応させることにより、化合物（795.3）に変換できる。

【0983】

あるいは、（795.3）は、（795.1）をNaN₃、TFAに続いて、(Boc)₂O、およびトリエチルアミンで処理することにより、合成できる。

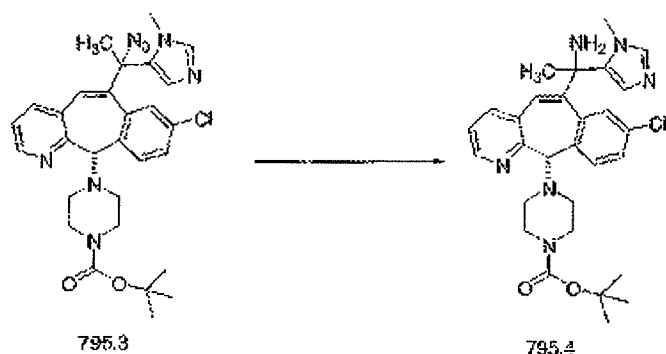
【0984】

(工程E：化合物795.4)

【0985】

40

【化434】



19

化合物(795.4)は、(795.3)をP(CH₃)₃/H₂Oと反応させることにより、調製できる。

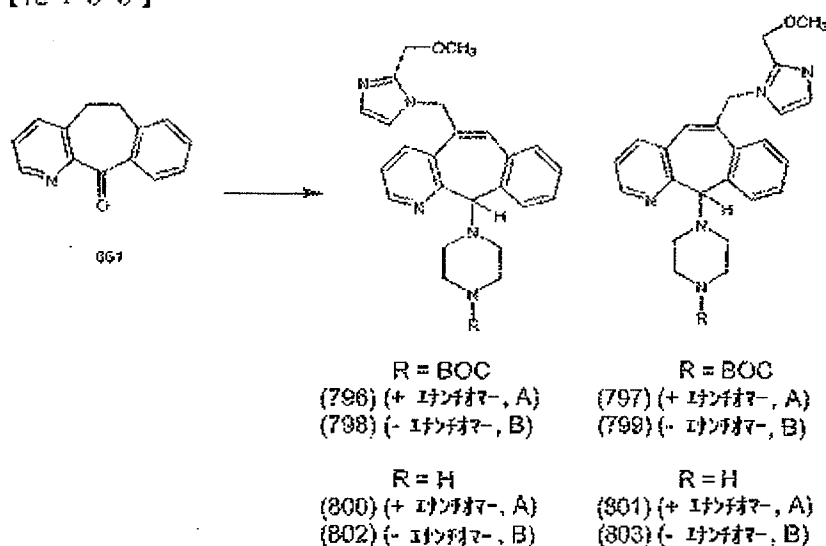
【0986】

(調製実施例66)

(化合物(796)～(803))

【0987】

【化435】



20

30

調製実施例23に次いで実施例91とほぼ同じ様式で、化合物(661)を反応させて、N-BOC誘導体(796)、(797)、(798)および(799)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、化合物(796)、(797)、(798)および(799)を別々にさらに反応させて、エナンチオマー(800)、(801) (+エナンチオマー、異性体A)と(802)、(803) (-エナンチオマー、異性体B)とを得た。調製実施例23、工程Bで記述したようにして、シリカゲルクロマトグラフィー(これは、ヘキサン：酢酸エチル(80：20)を使用する)により、C5およびC-6臭化ビニル中間体を分離した。

40

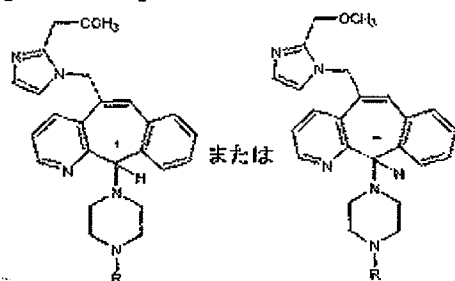
【0988】

(実施例490～491)

(化合物(804)および(805)の調製)

【0989】

【化436】



19

上記調製実施例66から得た適切な(+)エナンチオマー(800)または(-)エナンチオマー(802)を CH_2Cl_2 に吸収し、対応するイソシアネートで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【0990】

【化437】

実施例番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
490		+	(804)	Mp = 160-165°C [α] _D ²⁵ = +84° (0.84 mg/1 mL MeOH) MH ⁺ = 546
491		-	(805)	Mp = 158-163°C [α] _D ²⁵ = -91.6° (0.84 mg/1 mL MeOH) MH ⁺ = 546

20

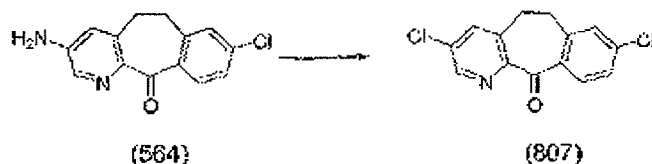
(調製実施例67)

(工程A：化合物(807))

【0991】

【化438】

30



無水 CH_3CN (400 mL) に、 CuCl_2 (15.4 g、115 mmol) および t-ブチルニトリル (17 mL、144 mmol) を加えた。その反応混合物を0℃まで冷却し、そしてケトン(564) 25 gを加えた。その反応物を室温まで温め、そして2日間攪拌した。この混合物を減圧下にて濃縮した。次いで、その残留物に、そのpHが中性になるまで、1N HCl を加え、次いで、そのpHが塩基性になるまで、 NH_4OH を加えた。酢酸エチルで抽出した後、その有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして減圧下にて濃縮して、化合物(807)を得た。あるいは、564の対応するアルコールは、上記のように反応でき、続いて、 CH_2Cl_2 中に、 MnO_2 で酸化されて、化合物(807)が得られる。

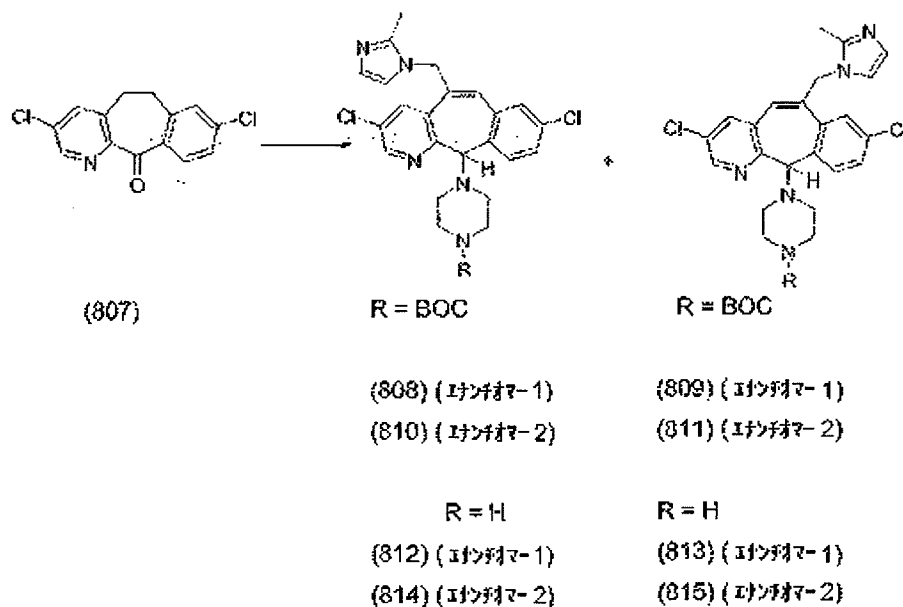
40

【0992】

(工程B：化合物(808)～(815))

【0993】

【化439】



10

調製実施例23に次いで実施例91とほぼ同じ様式で、上記工程Bから得た化合物(807)を反応させて、N-BOC誘導体(808)、(809)、(810)および(811)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、これらを別々に反応させて、エナンチオマー(812)および(814)だけでなく、エナンチオマー(813)および(815)を得た。調製実施例23、工程Bで記述したようにして、シリカゲルクロマトグラフィー(これは、ヘキサン：酢酸エチルを使用する)により、C5およびC-6臭化ビニル中間体を分離した。

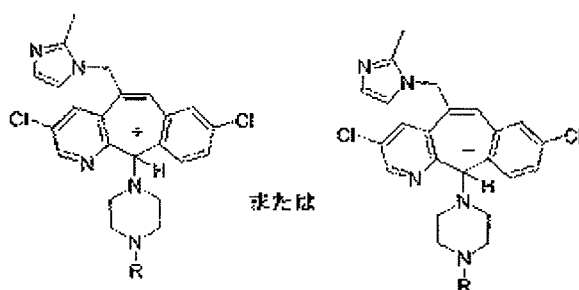
【0994】

(実施例493)

(化合物(816)および(817)の調製)

【0995】

【化440】

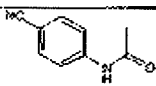
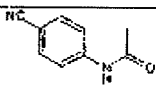


40

上記調製実施例67、工程Bから得た適切なエナンチオマー(812)(エナンチオマー-1)または(814)(エナンチオマー-2)を CH_2Cl_2 に吸収し、イソシアヌ酸4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【0996】

【化 4 4 1】

出発化合物番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
(812)		+	(818)	Mp = 175 - 181°C [α] _D ²⁵ = +94.2° (1 mg/ 1 mL MeOH)
(814)		-	(817)	Mp = 182 - 186°C [α] _D ²⁵ = -120.3° (1 mg/ 1 mL MeOH)

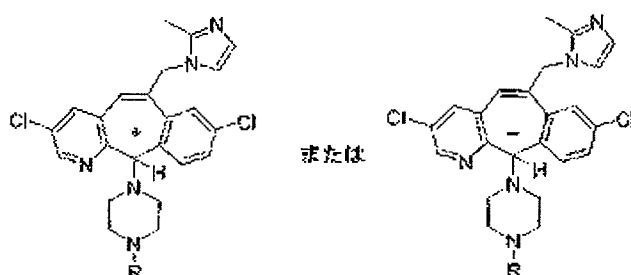
10

(実施例 4 9 4)

(化合物 (8 1 8) および (8 1 9) の調製)

【0 9 9 7】

【化 4 4 2】



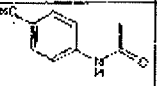
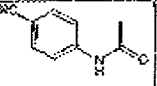
20

上記調製実施例 6 7、工程 B から得た適切なエナンチオマー (8 1 3) (エナンチオマー 1) または (8 1 5) (エナンチオマー 2) を CH_2Cl_2 に吸収し、イソシアン酸 4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晩攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

30

【0 9 9 8】

【化 4 4 3】

出発化合物番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
(813)		+	(818)	Mp = 176 - 181°C [α] _D ²⁵ = +46.3° (0.79 mg/ 1 mL MeOH) MH+ = 584
(815)		-	(819)	Mp = 174 - 180°C [α] _D ²⁵ = -43.3° (0.94 mg/ 1 mL MeOH) MH+ = 584

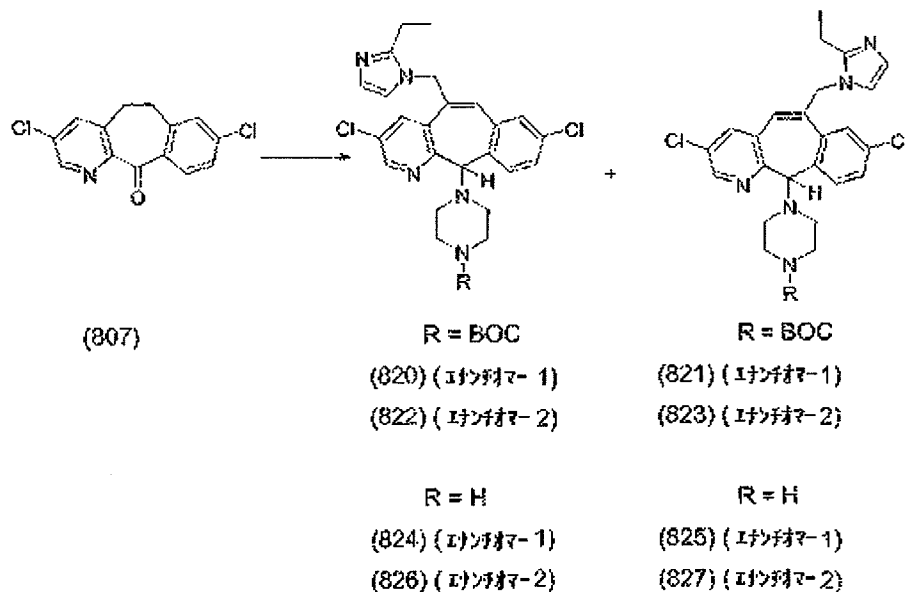
40

(調製実施例 6 8)

(化合物 (8 2 0) ~ (8 2 7))

【0 9 9 9】

【化 4 4 4】



10

2-メチルイミダゾールを2-エチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例23に次いで実施例91とほぼ同じ様式で、上記調製実施例67、工程Aから得た化合物(807)を反応させて、N-BOC誘導体(820)、(821)、(822)および(823)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、これらを別々に反応させて、エナンチオマー(824)および(826)だけでなく、エナンチオマー(825)および(827)を得た。調製実施例23、工程Bで記述したようにして、シリカゲルクロマトグラフィー(これは、ヘキサン：酢酸エチルを使用する)により、C5およびC-6臭化ビニル中間体を分離した。

【1000】

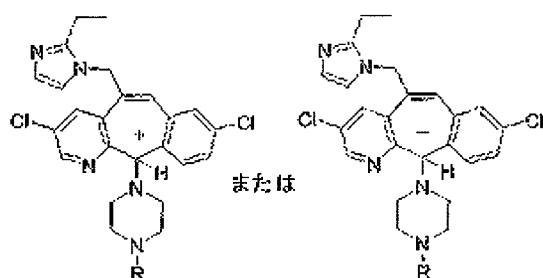
(実施例495)

(化合物(828)および(829)の調製)

30

【1001】

【化 4 4 5】

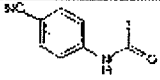
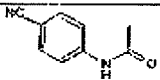


40

上記調製実施例68から得た適切なエナンチオマー(824)(エナンチオマー-1)または(826)(エナンチオマー-2)をCH₂Cl₂に吸収し、イソシアン酸4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【1002】

【化 4 4 6】

出発化合物番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
(824)		+	(828)	Mp = 176 - 182°C [α] _D ²⁵ = +84.5° (1.3 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 598
(826)		-	(829)	Mp = 175 - 182°C [α] _D ²⁵ = -88.8° (1.14 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 598

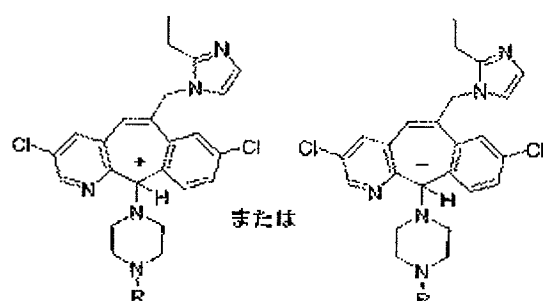
10

(実施例 4 9 6)

(化合物 (8 3 0) および (8 3 1) の調製)

【1 0 0 3】

【化 4 4 7】

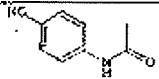



20

上記調製実施例 6 8 から得た適切なエナンチオマー (8 2 5) (エナンチオマー 1) または (8 2 7) (エナンチオマー 2) を C H₂ C l₂ に吸収し、イソシアン酸 4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【1 0 0 4】

【化 4 4 8】

出発化合物番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
(825)		+	(830)	Mp = 170 - 174°C [α] _D ²⁵ = +39.1° (0.81 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 598
(827)		-	(831)	Mp = 170 - 175°C [α] _D ²⁵ = -38.4° (0.96 mg/ 1 mL MeOH) MH ⁺ = 598

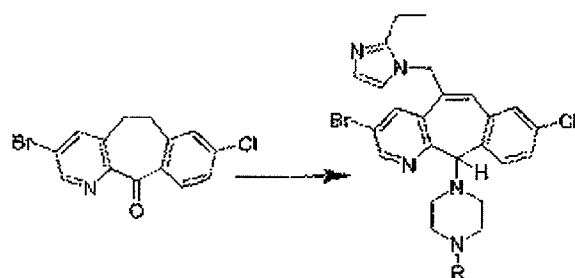
40

(調製実施例 69)

(化合物 (832) ~ (835))

【1005】

【化449】



R = BOC

(832) (エナンチオマー, A)

(833) (エナンチオマー, B)

R = H

(834) (エナンチオマー, A)

(835) (エナンチオマー, B)

2-メチルイミダゾールを2-エチルイミダゾールで置き換えて、調製実施例23に次いで実施例91とほぼ同じ様式で、3-ブロモ-8-クロロアザケトン（米国特許第5,977,128号、調製実施例11、工程A、(1999)）を反応させて、N-BOC誘導体(832)および(833)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、これらを別々に反応させて、エナンチオマー(834)および(835)を得た。

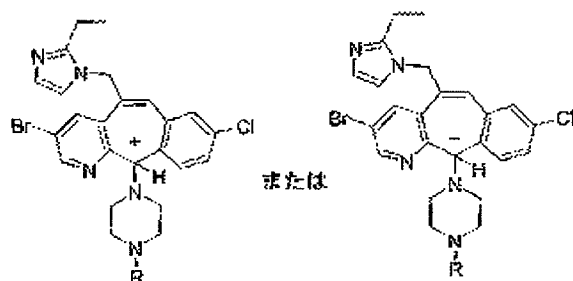
【1006】

(実施例497)

(化合物(836)および(837)の調製)

【1007】

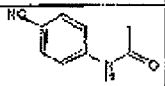
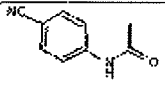
【化450】



上記調製実施例69から得た適切なエナンチオマー(834) (エナンチオマー1)または(835) (エナンチオマー2)を CH_2Cl_2 に吸収し、イソシアン酸4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【1008】

【化 4 5 1】

出発 化合物 番号	R	試験法	化合物番号	物理的データ
(834)		A	(836)	Mp = 172 - 179°C (d) MH ⁺ = 643
(835)		B	(837)	Mp = 171.9 - 178.3°C MH ⁺ = 643

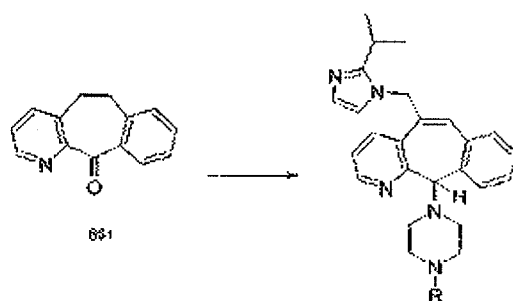
10

(調製実施例 7 0)

(化合物 (838) ~ (841))

【1009】

【化 4 5 2】



R = BOC

(838)

(839)

R = H

(840)

(841)

20

30

2-メチルイミダゾールを2-イソプロピルイミダゾールで置き換えて、調製実施例23に次いで実施例91とほぼ同じ様式で、化合物661を反応させて、N-BOC誘導体(838)および(839)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、これらを別々に反応させて、エナンチオマー(840)および(841)を得た。

【1010】

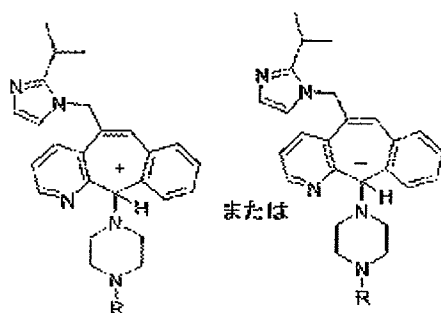
40

(実施例498)

(化合物(842)および(843)の調製)

【1011】

【化 4 5 3】



10

上記調製実施例 70 から得た適切なエナンチオマー (840) (エナンチオマー 1) または (841) (エナンチオマー 2) を CH_2Cl_2 に吸収し、イソシアン酸 4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晚攪拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【1012】

【化 4 5 4-1】

出発化合物番号	R	エナンチオマー	化合物番号	物理的データ
(840)		A	(842)	Mp = 168 - 170°C (d) [α] _D ²⁵ = +64.1° (0.66 mg/ 1 mL MeOH)
(841)		B	(843)	Mp = 166 - 171°C

20

【1013】

【化 4 5 4-2】

				[α] _D ²⁵ = -80.9° (0.85 mg/ 1 mL MeOH)
--	--	--	--	--

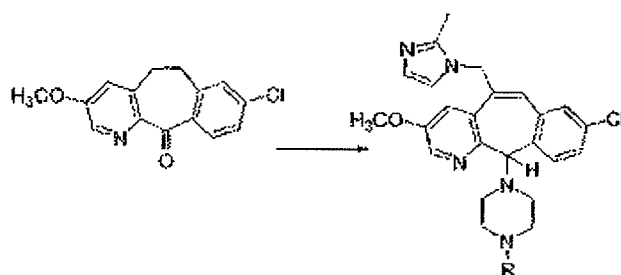
30

(調製実施例 71)

(化合物 (844) ~ (847))

【1014】

【化455】



19

R = BOC

(844)

(845)

R = H

(846) (エナンチオマー-A)

(847) (エナンチオマー-B)

調製実施例23および実施例91と同じ様式で、3-メトキシ-8-クロロアザケトン (米国特許第5,977,128号、実施例2、工程D、(1999))を反応させて、N-BOC誘導体(844)および(845)を得た。次いで、調製実施例19、工程Dとほぼ同じ様式で、これらの化合物を別々に反応させて、エナンチオマー(846)(A)および(847)(B)を得た。

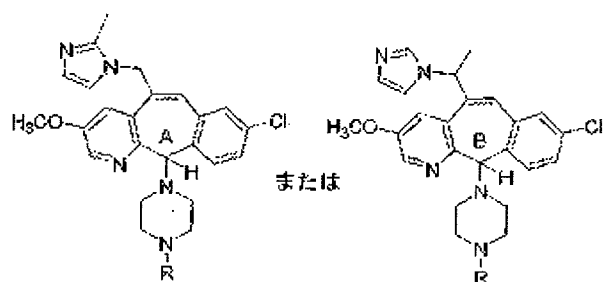
【1015】

(実施例499)

(化合物(848)および(849)の調製)

【1016】

【化456】



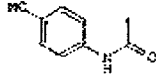
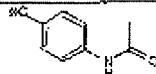
30

上記調製実施例71から得た適切なエナンチオマー(846)(エナンチオマー-A)または(847)(エナンチオマー-B)をCH₂Cl₂に吸収し、イソシアン酸4-シアノフェニルで処理し、そして室温で、一晚撹拌した。その粗生成物を、シリカゲル分取薄層クロマトグラフィーまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーで直接精製して、以下の表の次の化合物を得た：

【1017】

40

【化457】

出発化合物番号	R	1対1対	化合物番号	物理的データ
(846)		A	(848)	Mp = 174.2 - 189.3°C (d) MH+ = 580
(847)		B	(849)	Mp = 174.4 - 189.8°C MH+ = 580

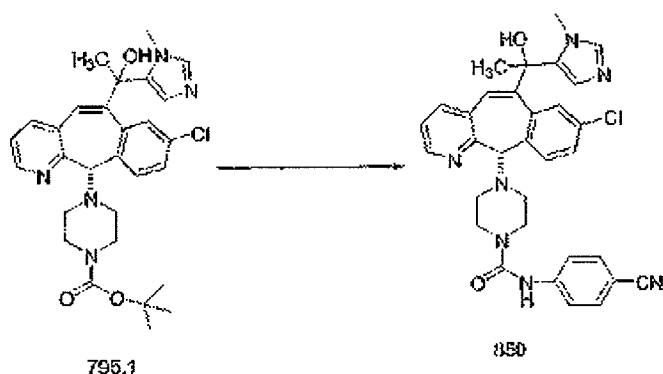
10

(実施例500)

(化合物(850)の調製)

【1018】

【化458】



20

化合物(850)は、実施例482で記述した手順とほぼ同じ手順に従って、調製できる。

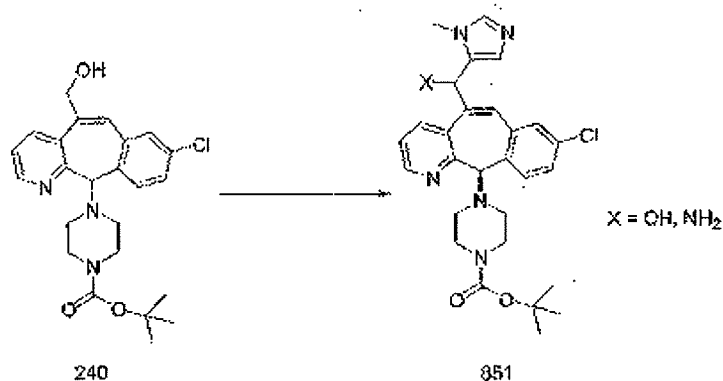
【1019】

(実施例501)

(化合物(851)の調製)

【1020】

【化459】



40

調製実施例23、工程Hから得た化合物(240)で出発して、調製実施例65、工程 50

AおよびBで記述した手順とほぼ同じ手順に従って、化合物(851)を調製できる。

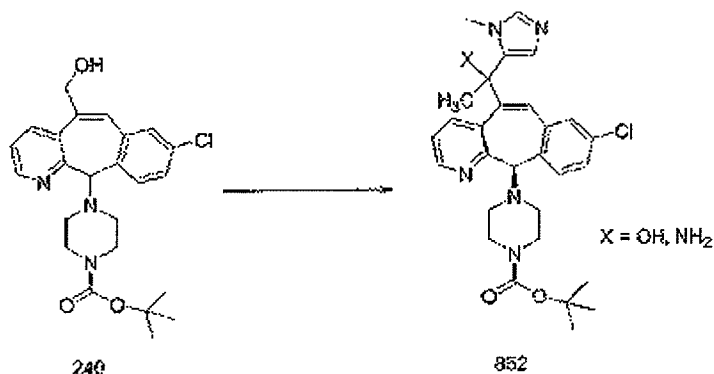
【1021】

(実施例502)

(化合物(852)の調製)

【1022】

【化460】



10

調製実施例23、工程Hから得た化合物(240)で出発して、調製実施例65、工程Aおよび実施例489、工程A～Eで記述した手順とほぼ同じ手順に従って、化合物(852)を調製できる。

20

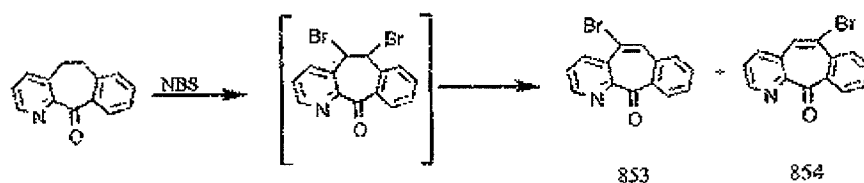
【1023】

(調製実施例72)

(工程A：化合物(853)および(854)の調製)

【1024】

【化461】



30

出発三環式ケト化合物(これは、米国特許第5,151,423号で開示されている)(56.5g; 270mmol)を、CCl₄中に、NBS(105g; 590mmol)および過酸化ベンゾイル(0.92g)と混ぜ合わせた。その反応物を、80℃で、5時間加熱した。この混合物を冷却し、得られた沈殿物を濾過し、そしてTHF(300mL)中に、DBU(25.59mL)で処理した。得られた溶液を、室温で、24時間攪拌し、次いで、蒸発させ、続いて、CH₂Cl₂-H₂Oで抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、2種の化合物の混合物を得、これを、フラッシュシリカゲルカラム(これは、ヘキサン-50%EtOAcで溶出する)で分離して、表題化合物(853)を得た。

40

【1025】

【化461A】

δ_H (CDCl₃) 8.8 (dd, 1H), 8.45 (dd, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.92 (s, 1H),

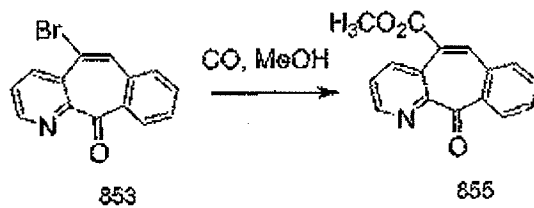
7.59-7.64 (m, 3H), 7.23 (dd, 1H)および(854) δ_H (CDCl₃) 8.19 (dd, 1H), 7.99 (dd, 1H),

7.82 (dd, 1H), 7.25-7.65 (m, 4H), 7.22 (s, 1H)

(工程B：化合物(855)の調製)

【1026】

【化462】



化合物(853)(25g)、トリフェニルホスフィン(13.75g)および塩化バ
ラジウム(1.5g)を、MeOH(30mL)およびトルエン(200mL)中にて、
混ぜ合わせた。この混合物に、DBU(18mL)を加え、その混合物をparrポンベ
で密封した。その混合物を攪拌し、そして80℃で、5時間にわたって、100psiの
COにかけた。その反応物をEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。その有機層をM
gSO₄で乾燥し、濾過し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(これは、CH
₂Cl₂-10%EtOAcで溶出する)で精製して、表題化合物(855)を得た。

【1027】

【化462A】

 δ_{H} (CDCl₃) 8.8 (dd, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.2 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H),

7.59-7.64 (m, 4H), 3.95 (s, 3H).

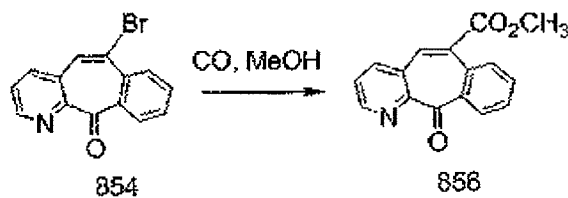
20

【1028】

(工程C:化合物(856)の調製)

【1029】

【化463】



30

上記工程Bで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物(854)を反応させて、表題化
合物(856)を得た。

【1030】

【化463A】

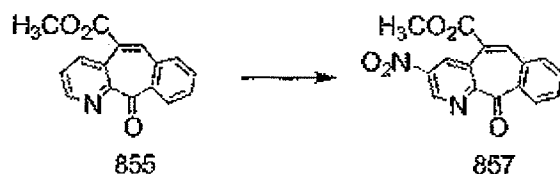
 δ_{H} (CDCl₃) 8.85 (dd, 1H), 7.85-8.0 (m, 2H), 7.8 (s, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H)

40

(工程D:化合物(857)の調製)

【1031】

【化464】



化合物(855)(19.5g、73.5mmol)をCH₂Cl₂(100mL)に 50

溶解し、そして0℃まで冷却した。硝酸テトラブチルアンモニウム (31.36 g、103 mmol) および無水トリフルオロ酢酸 (18.52 g、88 mmol) を加え、その混合物を、室温で、5時間攪拌した。この反応混合物を乾燥状態まで濃縮し、続いて、 CH_2Cl_2 - NaHCO_3 で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥し、そして乾燥状態まで濃縮し、その残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 - EtOAc (25%)) を使用する) にかけて、表題化合物 (857) (12.4 g) を得た。

【1032】

【化464A】

δ_{H} (CDCl_3) 9.45

19

(dd, 1H), 9.05 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.0 (dd, 1H), 7.65 (m, 3H), 3.98 (s, 3H).

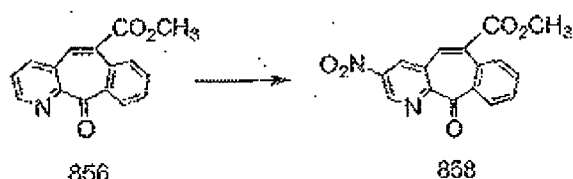
。

【1033】

(工程E：化合物 (858) の調製)

【1034】

【化465】



20

上記工程Dで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物 (856) を反応させて、表題化合物 (858) を得た。 $\text{MH}^+ = 311$ 。

【1035】

(工程F：化合物 (859) の調製)

【1036】

【化466】



30

化合物 (857) (6 g、) を、 MeOH (100 mL) 中にて、 Raney-Ni (4.2 g) で、室温で、一晩バルーン水素化した。この触媒を濾過により除き、その濾液を乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物 (859) (4.66 g) を得た。 $\text{MH}^+ = 281$ 。

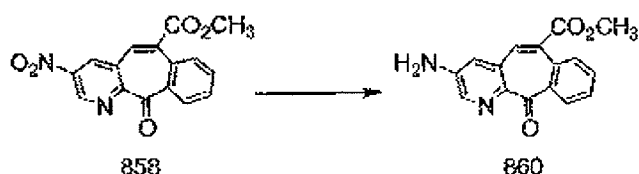
【1037】

(工程G：化合物 (860) の調製)

【1038】

40

【化467】



上記工程Fで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物(858)を反応させて、表題化合物(860)を得た。 $MH^+ = 281$ 。

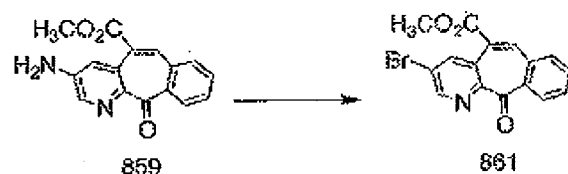
19

【1039】

(工程H:化合物(861)の調製)

【1040】

【化468】



20

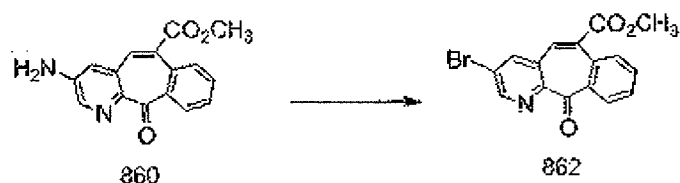
化合物(859)(2.1g)の48% HBr懸濁液に、硝酸ナトリウム(1.55g)を加え、続いて、0℃で、臭素(2.11mL)を加えた。その混合物を、室温で、一晚攪拌した。次いで、塩基性pH(リトマス紙)まで、濃 NH_4OH を滴下した。その反応物を CH_2Cl_2 で抽出し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして溶媒を蒸発させて、表題化合物(861)(1.75g)を得た。 $MH^+ = 345$ 。

【1041】

(工程I:化合物(862)の調製)

【1042】

【化469】



30

上記工程Hで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物(861)を反応させて、表題化合物(862)を得た。 $MH^+ = 345$ 。

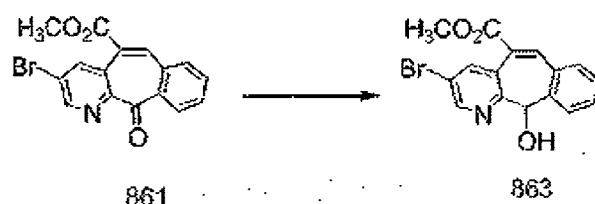
【1043】

(工程J:化合物(863)の調製)

40

【1044】

【化470】



化合物(861)(1.6g、4.64mmol)のMeOH(30mL)攪拌溶液に 50

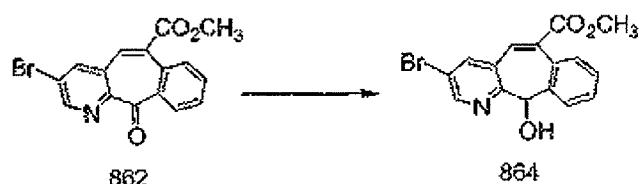
、窒素下にて、0℃で、 NaBH_4 (0.3 g、7.9 mmol) を加えた。得られた溶液を、室温で、24時間撹拌し、次いで、蒸発させ、続いて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{H}_2\text{O}$ で抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物 (863) (1.58 g) を得た。 $\text{MH}^+ = 347$ 。

【1045】

(工程K：化合物 (864) の調製)

【1046】

【化471】



10

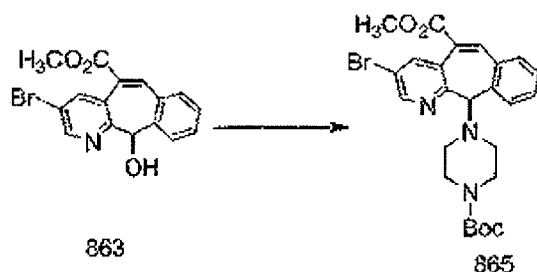
上記工程Jで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物 (862) を反応させて、表題化合物 (864) を得た。 $\text{MH}^+ = 347$ 。

【1047】

(工程L：化合物 (865) の調製)

【1048】

【化472】



30

化合物 863 (1.57 g、) を、塩化チオニル (10 mL) 中にて、室温で、4時間撹拌し、次いで、乾燥状態まで蒸発させた。得られた粗製オイルをアセトニトリル (50 mL) に吸収し、そしてN-Boc-ピペラジン (1.41 g) およびトリエチルアミン (3.91 g) で一晩還流した。その混合物を乾燥状態まで蒸発させ、続いて、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 - \text{NaHCO}_3$ で抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、褐色粘性物質を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン-20% EtOAcで溶出する) で精製して、表題化合物 (865) (0.69 g) を得た； $\text{MH}^+ = 515$ 。

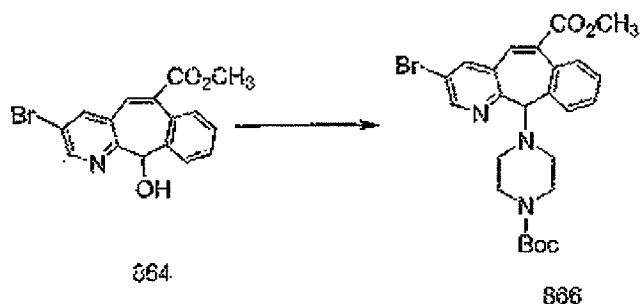
40

【1049】

(工程M：化合物 (866) の調製)

【1050】

【化473】



10

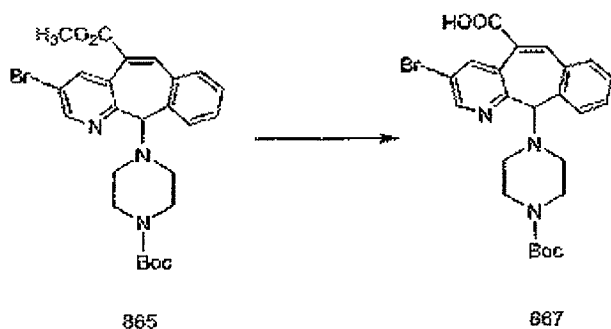
上記工程Lで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物（864）を反応させて、表題化合物（866）を得た。 $MH^+ = 515$ 。

【1051】

（工程N：化合物（867）の調製）

【1052】

【化474】



20

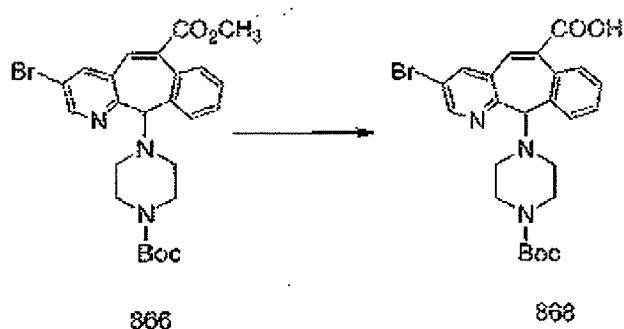
化合物（865）（0.65 g、1.26 mmol）を、 $LiOH$ （0.45 g、18.79 mmol）と共に、 $MeOH$ （15 mL）および水（1 mL）中にて、2時間還流した。pH=3.5まで10%クエン酸水溶液を加え、続いて、 CH_2Cl_2 -ブラインで抽出した。その有機層を $MgSO_4$ で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、白色固形物（867）（0.60 g）を得た。 $MH^+ = 501$ 。

【1053】

（工程O：化合物（868）の調製）

【1054】

【化475】



40

上記工程Nで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物（866）を反応させて、表題化合物（868）を得た。 $MH^+ = 501$ 。

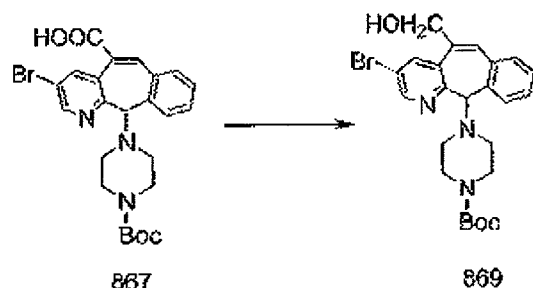
50

【1055】

(工程P：化合物(869)の調製)

【1056】

【化476】



10

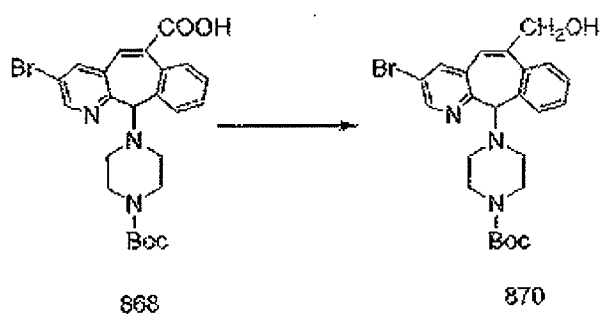
化合物(867) (0.60g, 1.21mmol)を、カルボニルジイミダゾール (0.59g, 3.63mmol)と共に、THF (15mL) 中にて、40℃で、一晚撹拌した。その反応混合物を氷浴中で冷却し、次いで、 NaBH_4 (0.28g, 7.31mmol)を加え、そして室温で、一晚撹拌した。この混合物を乾燥状態まで蒸発させ、続いて、 CH_2Cl_2 -水で抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、そして蒸発させて、褐色粘性物質を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (これは、ヘキサン-50% EtOAcで溶出する) で精製して、表題化合物(869) (0.493g)を得た： $\text{MH}^+ = 487$ 。

【1057】

(工程Q：化合物(870)の調製)

【1058】

【化477】



30

上記工程Pで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物(868)を反応させて、表題化合物(870)を得た。 $\text{MH}^+ = 487$ 。

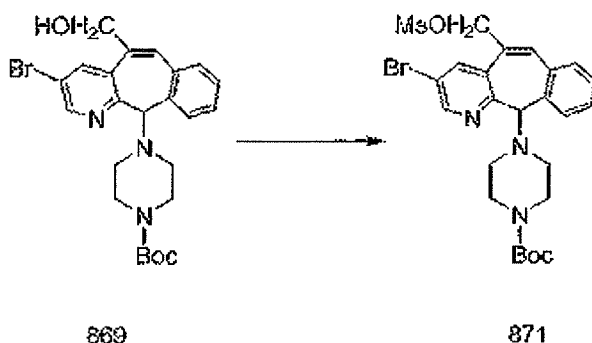
【1059】

(工程R：化合物(871)の調製)

【1060】

40

【化478】



19

化合物 (869) (0.038 g, 0.78 mmol) を、塩化メタンスルホンル (0.33 g, 1.296 mmol) およびトリエチルアミン (0.68 g, 6.72 mmol) と共に、THF (10 mL) 中にて、室温で、一晚撹拌した。その混合物を乾燥状態まで蒸発させ、続いて、CH₂Cl₂-水で抽出した。その有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして乾燥状態まで蒸発させて、表題化合物 (871) (0.369 g) を得た。MH⁺ = 565。

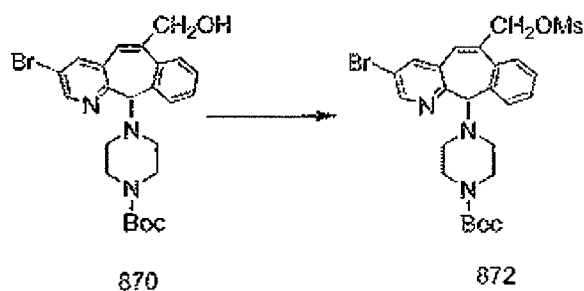
【1061】

(工程S：化合物 (872) の調製)

20

【1062】

【化479】



30

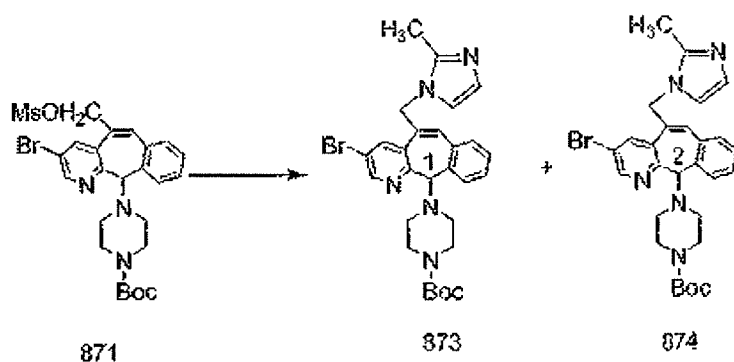
上記工程Rで記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物 (870) を反応させて、表題化合物 (872) を得た。MH⁺ = 565。

【1063】

(工程T：化合物 (873) および (874) の調製)

【1064】

【化480】



40

化合物 (871) (0.0369 g, 0.653 mmol) を、2-メチルイミダゾ 50

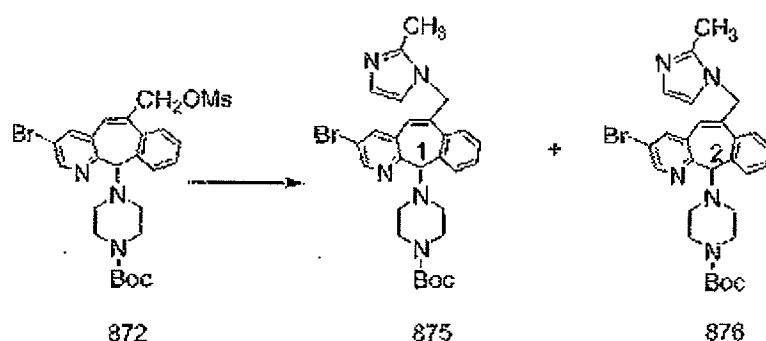
ール (0.188 g、2.28 mmol) と共に、DMF (5 mL) 中にて、室温で、一晚撹拌した。その混合物を乾燥状態まで蒸発させ、続いて、 CH_2Cl_2 - 水で抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで蒸発させ、次いで、シリカゲル分取プレートクロマトグラフィー (これは、 CH_2Cl_2 - 5% (MeOH - 10% NH_4OH) で溶出する) で精製して、異性体の混合物 (1.126 g) として、この生成物を得た。 $\text{MH}^+ = 551$ 。この生成物混合物を HPLC (これは、分取 AD カラムを使用して、20% IPA / 80% ヘキサン / 0.2% DEA (アイソクラティック 60 mL / 分) で溶出する) で分離すると、異性体 1 (873) (0.06 g、 $\text{MH}^+ = 551$ および異性体 2 (874) (0.0061 g) が得られた。 $\text{MH}^+ = 551$ 。

【1065】

(工程 U: 化合物 (875) および (875) の調製)

【1066】

【化481】



上記工程 T で記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物 (872) を反応させて、表題化合物 (875) ($\text{MH}^+ = 551$) および (876) ($\text{MH}^+ = 551$) を得た。

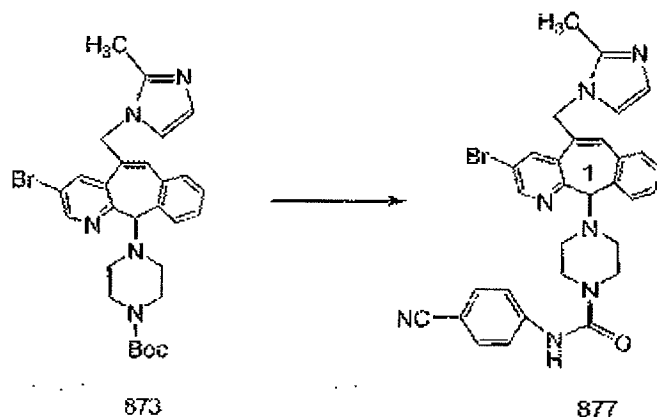
【1067】

(実施例 503)

(化合物 (877))

【1068】

【化482】



化合物 (873) (0.043 g、0.078 mmol) を、TFA (5 mL) と共に、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中にて、室温で、4 時間撹拌した。次いで、この混合物を乾燥状態まで蒸発させた。その残留物に、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中のイソシアヌ酸 p-シアノフェニル (0.0123 g、0.086 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 mL) を加え、その混合物を、室温で、2 時間撹拌した。この混合物を乾燥状態まで蒸発さ

せ、続いて、 CH_2Cl_2 - ブラインで抽出した。その有機層を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、乾燥状態まで蒸発させて褐色粘性物質を得、これを、シリカゲル分取プレートクロマトグラフィー（これは、 CH_2Cl_2 - 5% (MeOH - 10% NH_4OH) で溶出する) で精製して、表題化合物 (877) (0.0394 g) を得た。

【1069】

【化483】

$\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3) 8.6 (1H); 8.05 (1H); 7.22-7.5 (8H); 6.99 (1H);

6.95 (1H); 6.93 (1H); 4.99-5.25 (2H); 4.6 (1H); 3.1-3.25 (4H); 2.25 (3H), 1.8 -

2.05 (4H).

19

。

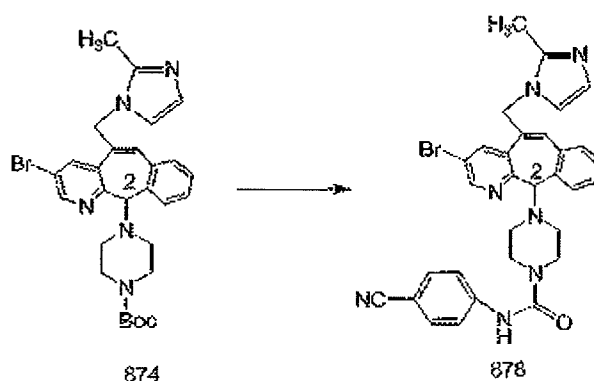
【1070】

(実施例504)

(化合物(878))

【1071】

【化484】



20

上記実施例503で記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物(874)を反応させて、表題化合物(878)を得た。

【1072】

【化485】

$\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3) 8.6 (1H);

8.05 (1H); 7.22-7.5 (8H); 6.99 (1H); 6.95 (1H); 6.93 (1H); 4.99-5.25 (2H); 4.6

(1H); 3.1-3.25 (4H); 2.25 (3H), 1.8-2.05 (4H).

30

。

【1073】

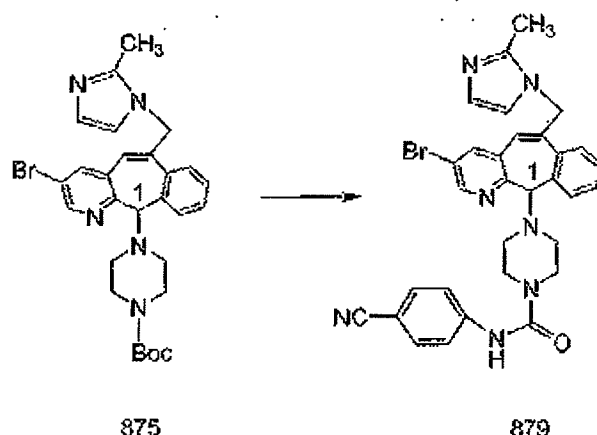
(実施例505)

(化合物(879))

【1074】

40

【化 4 8 6】



10

上記実施例 5 0 3 で記述した様式とほぼ同じ様式で、化合物（8 7 5）を反応させて、表題化合物（8 7 9）を得た。

【1 0 7 5】

【化 4 8 7 - 1】

$MH^+ = 595, \delta_H (CDCl_3) 8.55 (1H);$

20

【1 0 7 6】

【化 4 8 7 - 2】

7.78 (1H); 7.65 (1H); 7.4 - 7.51 (6H); 6.93 (1H); 6.9 (1H); 6.85 (1H); 5.05 - 5.3 (2H); 4.6 (1H); 3.1 - 3.25 (4H); 2.5 (3H); 1.8 - 2.00 (4H).

。

【1 0 7 7】

本発明により記述された化合物から薬学的組成物を調製するためには、不活性で薬学的に受容可能なキャリアは、固体または液体のいずれかであり得る。固形製剤には、散剤、錠剤、分散性顆粒、カプセル、カシェ剤および座剤が挙げられる。これらの散剤および錠剤は、約 5 % ~ 約 95 % の活性成分から構成され得る。適切な固体キャリアは、当該技術分野で公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、ショ糖またはラクトースがある。錠剤、散剤、カシェ剤およびカプセルは、経口投与に適切な固形投薬形態として、使用できる。薬学的に受容可能なキャリアおよび種々の組成物の製造方法の例は、A. Gennaro (編), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 版、(1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania に見られ得る。

40

【1 0 7 8】

液状製剤には、溶剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。一例として、非経口注入用に、水または水-プロピレングリコール溶液が挙げられ、また、経口溶剤、懸濁剤および乳剤用に、甘味料および乳白剤の添加が挙げられ得る。液状製剤には、また、鼻腔内投与用の溶剤が挙げられ得る。

【1 0 7 9】

吸入に適切なエアロゾル製剤には、溶剤および散剤形状固体が挙げられ得、これは、薬学的に受容可能なキャリア（例えば、不活性圧縮気体（例えば、窒素））と組み合わせられ得る。

【1 0 8 0】

また、使用直前に、経口投与または非経口投与のいずれか用の液状製剤に転化されるこ

50

とが意図される固形製剤も含まれる。このような液体形状には、溶剤、懸濁剤および乳剤が挙げられる。

【1081】

本発明の化合物はまた、経皮的に送達可能であり得る。これらの経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾルおよび／または乳剤の形状をとり得、この目的のために当該技術分野で通常のマトリックス型またはレザバ型の経皮パッチに含まれ得る。

【1082】

好ましくは、この薬学的製剤は、単位剤形である。このような形状では、この製剤は、適切な量（例えば、所望の目的を達成する有効量）の活性成分を含有する適切なサイズの単位用量に細分される。

10

【1083】

本発明は、上で述べた特定の実施態様に関連して記述されているものの、その多くの代替、改良および変更は、当業者に明らかである。このような全ての代替、改良および変更は、本発明の精神および範囲内に入ると解釈される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int. Appl. No. PCT/US 02/32716
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/496 A61K45/06 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search process (data base and, where practical, search terms used) EPD-Internal, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Description of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 64252 A (PALMER PETER ALBERT ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); HORAK IVAN DAY) 7 September 2001 (2001-09-07) page 31, line 16 -page 33, line 26 claims 1-21	1-91
Y	WO 00 61145 A (SCHERING CORP) 19 October 2000 (2000-10-19) page 42, line 20 -page 57, line 9 claims 1,8,10,20,22,46	1-91
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: (A) document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance (E) earlier document but published on or after the international filing date (L) document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) (O) document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means (P) document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed (T) later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention (X) document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone (Y) document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art (Z) document members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
12 February 2003		26/03/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 2018 7000 La Haye, The Netherlands Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 661 890 NL Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Giacobbe, S

Form PCT/IS262 (second sheet) July 1992

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/US 02/38716

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	COX ADRIENNE D: "Farnesyltransferase inhibitors: Potential role in the treatment of cancer." DRUGS, vol. 61, no. 6, 2001, pages 723-732, XP008011358 ISSN: 0012-6667 page 727, paragraph 3.2 page 728, column 1, line 14 - line 25 page 728, column 1, line 38 - line 45 ---	1-91
Y	LA ROSEE P ET AL: "Insights from pre-clinical studies for new combination treatment regimens with the Bcr-Abl kinase inhibitor imatinib mesylate (Gleevec/glivec) in chronic myelogenous leukemia: A translational perspective." LEUKEMIA (BASINGSTOKE), vol. 16, no. 7, July 2002 (2002-07), pages 1213-1219, XP009005489 July, 2002 ISSN: 0887-6924 table 4 page 1216, column 2, line 8 - line 25 ---	1-91
Y	US 6 096 757 A (GIRIJAVALLABHAN VIYYOOR M ET AL) 1 August 2000 (2000-08-01) claims 1-21 ---	1-91
Y	WO 99 32114 A (SCHERING CORP) 1 July 1999 (1999-07-01) claims 1-49 ---	1-91
P,X	CAPONIGRO FRANCESCO: "Farnesyl transferase inhibitors: A major breakthrough in anticancer therapy?" Naples, 12 April 2002. ANTI-CANCER DRUGS, vol. 13, no. 8, September 2002 (2002-09), pages 891-897, XP009005437 September, 2002 ISSN: 0959-4973	1-4,8, 19-28, 87-91
P,Y	page 893, column 1, paragraph 2 -page 894, column 1, paragraph 1 page 895, column 2, line 24 - line 32 ---	29-33

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US 02/38716

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>"A Phase 3 Randomized Study of Lonafarnib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin vs. Placebo in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer" CLINICALTRIALS.GOV, 'Online! November 2002 (2002-11), XP002230528 Retrieved from the Internet: <URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/show/NCT00050336.jsessionid=07E0C69022615C69A5C295660CEA620?order=2> 'retrieved on 2003-02-10! the whole document</p>	8, 19-23, 87-91
P, Y	<p>HALUSKA P ET AL: "Farnesyl transferase inhibitors as anticancer agents." EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, vol. 38, no. 13, September 2002 (2002-09), pages 1685-1700, XP002230529 September, 2002 ISSN: 0959-8049 table 2</p>	1-91
P, Y	<p>WO 02 18368 A (SCHERING CORP ; PHARMACOPEDIA INC (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) page 41, line 1 -page 43, line 5 page 359, line 17 -page 363, line 25 claims 35-52</p>	34-40, 43, 48, 49
P, Y	<p>WO 02 23381 A (DALEY GEORGE G) 11 April 2002 (2002-04-11) claims 1-13</p>	1-91
A	<p>WO 01 64199 A (PALMER PETER ALBERT ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); HGRAK IVAN DAY) 7 September 2001 (2001-09-07) claims 1-14</p>	1-91

Form PCT/ISA/230 (publication of extended abstract) July 1998

International Application No. PCT/US 02/86716

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-91 all in part

All present independent claims relate to combination therapies of cancer defined by reference to a desirable characteristic or property, namely the type of biological activity of its components (e.g. EGF inhibitors or ti-tumour nucleoside derivatives). Such claims cover all compounds having these properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a very limited number of them. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). An attempt is made to define the compounds by reference to a result to be achieved. Again, this lack of clarity in the present case is such as to render a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the combination therapies claimed in the dependent claims 3, 15, 17, 18, 19, 24, 29 and 87.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/38725

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
Because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-91 all in part
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be conducted out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6A(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not advise payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest:

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on parent family members

Int. Appl. No.

PCT/US 02/38716

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0164252	A	07-09-2001	AU 4416601 A	12-09-2001
			WO 0164252 A2	07-09-2001
			EP 1261374 A2	04-12-2002
WO 0061145	A	19-10-2000	US 6316462 B1	13-11-2001
			AU 4264100 A	14-11-2000
			BR 0009670 A	15-01-2002
			CN 1364084 T	14-08-2002
			EP 1165078 A1	02-01-2002
			HU 0200773 A2	29-07-2002
			NO 20014897 A	10-12-2001
			WO 0061145 A1	19-10-2000
US 6896757	A	01-08-2000	US 6333333 B1	25-12-2001
WO 9932114	A	01-07-1999	AU 1907299 A	12-07-1999
			BR 9814419 A	10-10-2000
			CA 2315693 A1	01-07-1999
			CN 1284875 T	21-02-2001
			EP 1041985 A1	11-10-2000
			HU 0102473 A2	28-01-2002
			JP 2001526224 T	18-12-2001
			NO 20003229 A	22-08-2000
			SK 8982000 A3	09-04-2001
			WO 9932114 A1	01-07-1999
			ZA 9811734 A	21-06-1999
WO 0218368	A	07-03-2002	AU 8845101 A	13-03-2002
			WO 0218368 A1	07-03-2002
			US 2002198216 A1	26-12-2002
WO 0228381	A	11-04-2002	AU 1142702 A	15-04-2002
			AU 1186202 A	15-04-2002
			WO 0228409 A2	11-04-2002
			WO 0228381 A2	11-04-2002
			US 2002077301 A1	20-06-2002
			US 2002128280 A1	12-09-2002
WO 0164199	A	07-09-2001	AU 4647801 A	12-09-2001
			WO 0164199 A2	07-09-2001
			EP 1265611 A2	18-12-2002

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7068	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/7076	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 K 38/21	A 6 1 K 39/395	D
A 6 1 K 39/395	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 233/64	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 401/10	C 0 7 D 233/64	1 0 1
C 0 7 D 409/14	C 0 7 D 401/10	
C 0 7 D 413/14	C 0 7 D 409/14	
// C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 401/14	A 6 1 K 37/66	G
C 0 7 M 7:00	C 0 7 D 401/04	
	C 0 7 D 401/14	
	C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GN,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AN,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(72)発明者 カットラー、デービッド エル。
アメリカ合衆国 ニュージャージー 08057, モーレストاون、マンズフィールド ドライブ 904

(72)発明者 バーム、チャールズ
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07090, ウェストフィールド、チェダー テラス 811

(72)発明者 ザクノエン、サラ エル。
アメリカ合衆国 ニュージャージー 07030, ホボケン、マディソン ストリート 601 エー

Fターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 CC17 CC25 DD10 DD17
4C084 A419 DA21 MA02 NA05 ZB26 ZB27 ZC41
4C085 AA13 AA14 BB31
4C086 AA10 BA02 BC22 BC38 BC50 BC73 DA29 EA10 EA17 EA18
GA04 GA07 GA09 HA12 HA28 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA10 JB16 MA02 MA04 MA14 MA23 MA28 NA05 ZB26
ZB27 ZC41 ZC75